

28 JAN 2005

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2004年2月5日 (05.02.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/011440 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 235/30, 401/12,
401/14, 403/04, 403/12, 403/14, 405/12, 413/12, A61K
31/4184, 31/4196, 31/4245, 31/4439, 31/444, 31/454,
31/496, 31/497, 31/501, 31/506, 31/5377, 31/55, A61P
1/00, 1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有製
薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 深見 竹広
(FUKAMI, Takehiro) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つく
ば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所
内 Ibaraki (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP2003/009610

(74)共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR
MACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都 中央
区 日本橋本町二丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

(22)国際出願日:

2003年7月29日 (29.07.2003)

(25)国際出願の言語:

日本語

(26)国際公開の言語:

日本語

(30)優先権データ:

特願2002-220905 2002年7月30日 (30.07.2002) JP

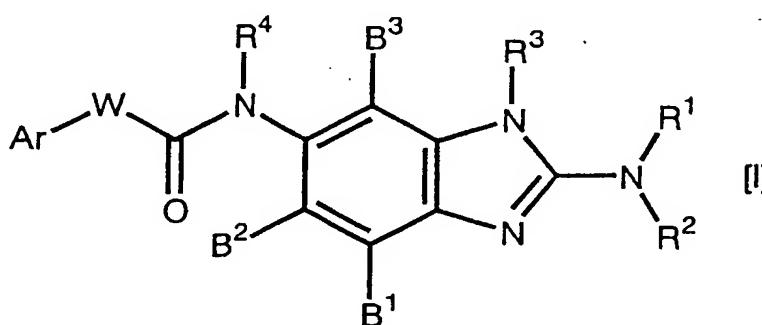
(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬
株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町二丁目
2 番 3 号 Tokyo (JP).(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 守谷 実
(MORIYA, Minoru) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つく
ば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所
内 Ibaraki (JP). 金谷 章生 (KANATANI, Akio) [JP/JP];
〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保 3 番地 萬有
製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 岩浅 央
(IWAASA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つく
ば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内
Ibaraki (JP). 石原 あかね (ISHIHARA, Akane) [JP/JP];添付公開書類:
— 國際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

(54) Title: ANTAGONIST OF MELANIN-CONCENTRATING HORMONE RECEPTOR COMPRISING BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称: ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤

(57) Abstract: Benzimidazole derivative of the general formula: [I] wherein each of B¹, B² and B³ represents a hydrogen atom or a lower alkyl; R¹ and R² may be identical with or different from each other and represent lower alkyls, etc.; each of R³ and R⁴ represents a hydrogen atom, etc.; W represents a 3 to 8-membered aromatic or aliphatic heterocycle, etc.; and Ar represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocycle, etc. This compound functions as an antagonist of melanin-concentrating hormone receptor and is useful as a drug for central diseases, circulatory diseases and metabolic diseases.

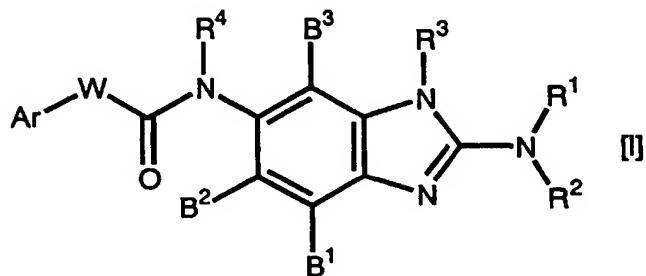
(続葉有)

WO 2004/011440 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I]



[式中、B¹、B²及びB³は、水素原子若しくは低級アルキル基を表し、R¹及びR²は、同一又は異なって、低級アルキル基等を表し、R³及びR⁴は、水素原子等を表し、Wは、3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環等を表し、そしてArは、置換基を有してもよい芳香族複素環等を表す。]で表されるベンズイミダゾール誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体の拮抗剤として作用し、中枢性疾患、循環器系疾患、代謝性疾患用の医薬品として有用である。

明細書

ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤

5 技術分野

本発明は、医薬の分野において有用なベンズイミダゾール誘導体に関する。この化合物は、メラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防剤又は治療剤として有用である。

10

背景技術

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; 以下「MCH」と称す) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。 [ネイチャ (Nature)、305巻、321頁 (1983年)]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黑色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている。 [インターナショナル・レビュー・オブ・サイトロジー (International Review of Cytology)、126巻、1頁 (1991年); トレンツ・イン・エンドクリノロジー・アンド・メタボリズム (Trends in Endocrinology and Metabolism)、5巻、120頁 (1994年)]。又、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帶に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており [ザ・ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology)、319巻、218頁 (1992年)], MCHは生体において種々の中権機能を司っているものと考えられる。

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MC

Hのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理学的知見が多く蓄積してきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物であるob/obマウス、db/dbマウス、A^y/aマウス、Zucker fattyラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体のmRNAの発現が亢進することが報告
5 されている [ネイチャー (Nature)、380巻、243頁 (1996年) ;
ダイアベテス (Diabetes)、47巻、294頁 (1998年) ;バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Bi
ochemical and Biophysical Research Communications)、268巻、88頁 (2000年) ;モレキュラー・
10 ブレイン・リサーチ (Molecular Brain Research)、92巻、43頁 (2001年)]。

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され [ネイチャー (Nature)、380巻、243頁 (1996年)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁 (2002年)]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている [ネイチャー (Nature)、396巻、670頁 (1998年)]。

反対に、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する [ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション (The Journal of Clinical Investigation)、107巻、379頁 (2001年)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている [ペ

5 プタイツ (Peptides)、17巻、171頁 (1996年) ; ペプタイツ (Peptides)、18巻、1095頁 (1997年) ; ペプタイツ (Peptides)、15巻、757頁 (1994年) ; ジャーナル・オブ・ニューロエンドクリノロジー (Journal of Neuroendocrinology)、8巻、57頁 (1996年) ; クリティカル・レビュー・イン・ニューロバイオロジー (Critical Reviews in Neurobiology)、8巻、221頁 (1994年)]。

ceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、98巻、7576頁(2001年)；ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(The Journal of Biological Chemistry)、276巻、34664頁(2001年)；モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、60巻、632頁(2001年)]。

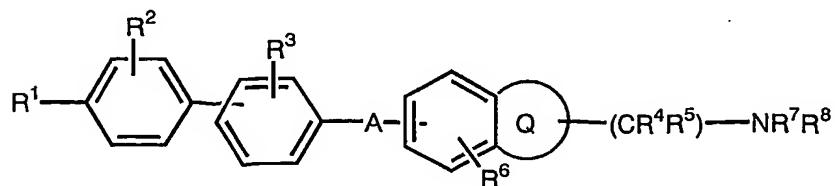
なかでも齶歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[ゲノミクス(Genomics)、79巻、785頁(2002年)]。
10 MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイティッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)、99巻、3240頁(2002年)]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等への関与も強く示唆される[モレキュラー・メディシン・トゥデイ(Molecular Medicine Today)、6巻、43頁(2000年)；トレンド・イン・ニューロサイエンス(Trends in Neuroscience)、24巻、527頁(2001年)]。

また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている[ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション(The Journal of Clinical Investigation)、109巻、923頁(2002年)]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、また、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からも、癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コ

ミュニケーションズ (Biochemical and Biophysica
1 Research Communications)、289巻、44頁(2
001年) ; ニューロエンドクリノロジー (Neuroendocrinology)、61巻、348頁(1995年)、エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、561頁(1996年)、ザ・ジャーナル・オブ・
5 コンパラティブ・ニューロロジー (The Journal of Comparative Neurology) 435巻、26頁、(2001年)]。

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。その結果、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、諧妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障
10 害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覺異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中核及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として有用である。

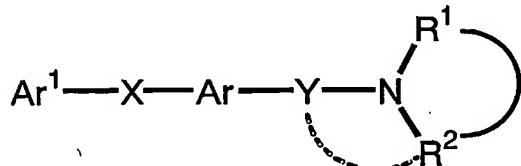
本発明の化合物に類似する化合物としては、例えば特開平3-109378号、
20 特表平10-500960号(国際公開WO 95/32967号パンフレット)等が知られている。しかしながら特開平3-109378号に記載の化合物は、ベンズイミダゾールの6位にアミノ基を有しているに対し、本発明の化合物はアミド基を有する点で異なり、又、その用途も異なるものである(特開平3-109378号に記載の用途は血小板凝集抑制作用である)。一方、特表平10-500960号には、以下の化合物が開示されている。



この化合物は、5HT1D-アンタゴニスト活性を有するものであり、ベンズイミダゾール骨格を包含するものであるが、本発明の化合物とは作用メカニズム及び用途が異なるものである。そして本発明の化合物は、置換基Wの部分で上記化合物と異なる。

- 5 一方、従来公知のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤としては、例えば国際公報WO 01/21577号パンフレット、国際公報WO 01/82925号パンフレット、国際公報WO 02/02744号パンフレット、特開2002-3370号等に記載がある。特に特開2002-3370号では、下記式の化合物がメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤として開示されている。

10



15

しかしながらこの引例は、Ar部分が非芳香環と縮合してもよい単環式芳香環を採用することが発明の要旨であり、この発明から本発明が採用するベンズイミダゾール環を想到することはできず、更に、ベンズイミダゾール環の特定の位置に特定の置換基を配置させることにより、該化合物が優れた作用を有する趣旨の

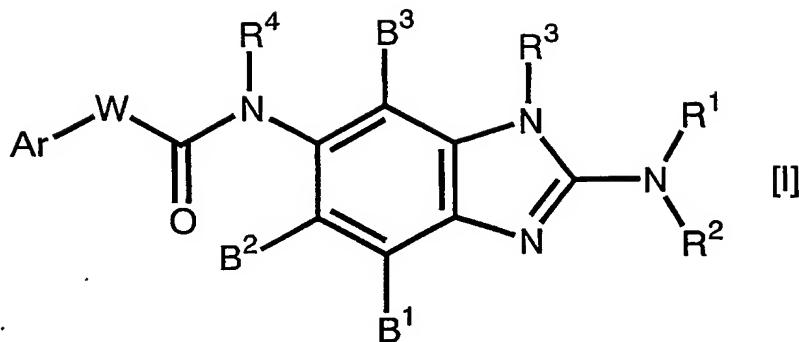
15 本発明に容易に到達することもできない。

- 本発明者らは、MCH-1RへのMCHの結合を阻害する化合物を開発すべく
20 銳意検討を行い、1)ベンズイミダゾール骨格の2位にアルキルアミノ基を有し、
且つ2)6位にアミド基を介して特定の置換基を有する、ことを特徴とするベン
ズイミダゾール誘導体が文献未記載の新規物質であり、又、該化合物を含む特定
化合物がMCH-1R拮抗剤として有効であることを見いだし、かかる知見に基
づいて本発明を完成するに至った。

発明の開示

即ち、本発明は、

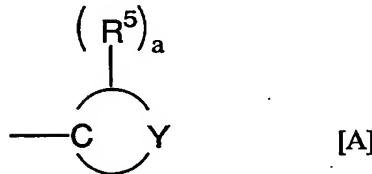
- 25 (1) 一般式 [I]



[式中、B¹、B²及びB³は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルキルオキシ基を表し；

R¹及びR²は、同一又は異なって、

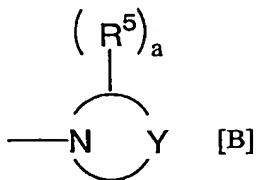
- 5 1) 水素原子、
 2) 式 [A]



(式中、R⁵は、グループ α からなる群から選択される置換基を表すか、2つのR⁵が一緒になってオキソ基を形成する。Yは、-CH₂-、-NR⁶-又は-O-
 10 を表す。R⁶は、水素原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基を表す。aは、0~4の整数を表す。) で表される3~10員の脂肪族環式基、

15 3) グループ α からなる群から選択される置換基若しくは式[A]で表される3~10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、又は、

R¹及びR²が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式[B]



(式中、R⁵、Y及びaは、前記に同じである。)で表される3～10員の脂肪族含窒素複素環基を形成し、

但し、R¹及びR²が同時に水素原子となることはなく、

5 R³は、水素原子又はグループαからなる群から選択される置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R⁴は、水素原子又は低級アルキル基を表し、

Wは、2価の基であって、

1) 結合手、

10 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、

3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、又は

4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基を表し；

A_rは、グループβからなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有してもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表し；

〔グループα〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)

ルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基。

[グループβ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルボキシリ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基、及びグループγからなる群から選択される置換基を有していてもよい5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基。

[グループγ]

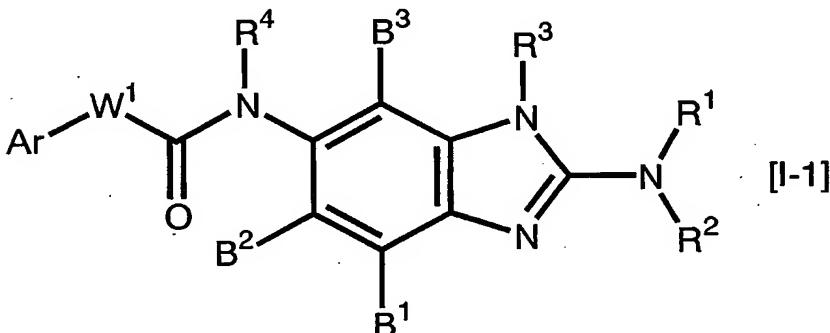
低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基及び低級アルキルオキシカルボニル基。] で表されるベンズイミダゾール誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤を提供する。

更に、本発明は、

(2) (1) に記載の剤を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌

異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、
 5 諧妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤。

(3) 一般式 [I-1]

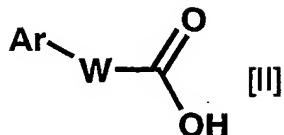


10

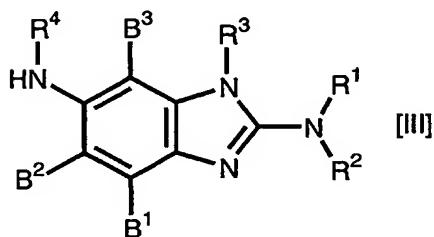
[式中、W¹は、2価の基であって、

- 1) 結合手、
 - 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
 - 3) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、又は、
 - 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基を表し、
- 15 B¹、B²、B³、R¹、R²、R³、R⁴及びArは、(1)に記載のものと同義である。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

- (4) (3)に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物、
- 20 (5) 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であって、一般式 [II]



[式中、Ar及びWは、前記に同じである。]で表される化合物と一般式 [I I
5 I]



[式中、B¹、B²、B³、R¹、R²、R³及びR⁴は、前記に同じである。]で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法、に関する。

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

10 「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

「低級アルキル基」には、炭素数1～6のアルキル基、即ち炭素数1～6の直鎖状又は炭素数3～6の分岐鎖状のアルキル基が含まれ、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-15 プチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級シクロアルキル基」には、炭素数3～6のシクロアルキル基が含まれ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

「オキソ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基を形成する基を意味し、例えば、R⁵の場合、2つのR⁵とそれらが結合する炭素原子とがカルボニル基をなす場合をいう。

- 「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基」には、低級アルキル基
5 又は低級アルキル基の水素原子の一部若しくは全部がフッ素原子で置換されてい
る低級アルキル基が含まれ、後者のフッ素原子で置換されている低級アルキル
基としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、
1, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

- 「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」には、酸素原子
10 に低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が結合した基
が含まれ、具体的には低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、
n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソブト
キシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原
子で置換されている低級アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオ
15 ロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙
げられる。

- 「モノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが低級アルキル
基とモノ置換した基であり、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-
プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、sec-ブチルア
20 ミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

- 「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の2つの水素原子が低級アルキル基
と置換した基であり、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチル
メチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイ
ソプロピルアミノ基等が挙げられる。

- 25 「低級アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基に低級アルキルオキシ
基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルオキシカルボニル基を包含し、
具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシ
カルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、n-ブチルオキシカルボニル
基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペンチルオ

キシカルボニル基等が挙げられる。

- 「(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基」は、アミノ基に低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、n-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。
5

- 「(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には(メトキシカルボニル)メチルアミノ基、
10 (エトキシカルボニル)メチルアミノ基、(n-プロピルオキシカルボニル)メチルアミノ基等が挙げられる。

- 「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基に低級アルキル基が結合した基であり、炭素数1～6のアルキルカルボニル基を包含し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。
15

- 「低級アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的にはアセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。
20

- 「(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、例えば(メチルカルボニル)メチルアミノ基、(エチルカルボニル)メチルアミノ基、(n-プロピルカルボニル)メチルアミノ基等が挙げられる。
25

「低級アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の水素原子の1つが

低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

5 「ジ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基の2つの水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ(n-プロピル)カルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

10 「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはメチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、n-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、n-ブチルカルバモイルアミノ基、sec-ブチルカルバモイルアミノ基、tert-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

15 「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つがジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ(n-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(sec-ブチル)カルバモイルアミノ基、ジ(tert-ブチル)カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

20 「(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(モノメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(モノエチルカルバモイル)メチルアミノ基、[モノ(n-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

25 「(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、(ジエチ

ルカルバモイル) メチルアミノ基、[ジ(n-プロピル)カルバモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。

- 「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、n-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、n-ブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

- 「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ(n-プロピル)カルバモイルオキシ基、メチルプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

- 「低級アルキルスルホニル基」は、スルホニル基に低級アルキル基が結合した基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

- 「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基の水素原子の1つが低級アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 「モノ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはモノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ(n-プロピル)スルファモイル基、モノ(n-ブチル)スルファモイル基、モノ(sec-ブチル)スルファモイル基、モノ(tert-ブチル)スルファモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基の2つの水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的にはジメチルスルファモイル基、

ジエチルスルファモイル基、ジ（n-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（n-ブチル）スルファモイル基、ジ（sec-ブチル）スルファモイル基、ジ（tert-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

「（モノ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基の水素原子の
5 1つがモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、
[モノ（n-プロピル）スルファモイル]アミノ基、（モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、[モノ（n-ブチル）スルファモイル]アミノ基、[モノ（sec-ブチル）スルファモイル]アミノ基、（tert-ブチルスルファモイル）アミノ基
10 等が挙げられる。

「（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基の水素原子の1
つがジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチルメチルスルファモイル）アミノ基、[ジ（n-プロピル）スルファモイル]アミノ基、（メチルプロピルスルファモイル）アミノ基、（ジイソプロピルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。
15

「（モノ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」は、「モノ低級アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（モノメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（モノエチルスルファモイル）メチルアミノ基、[モノ（n-プロピル）スルファモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。
20

「（ジ低級アルキルスルファモイル）低級アルキルアミノ基」は、「モノ低級アルキルアミノ基」の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には（ジメチルスルファモイル）メチルアミノ基、（ジエチルスルファモイル）メチルアミノ基、[ジ（n-プロピル）スルファモイル]メチルアミノ基等が挙げられる。
25

式Aにおける「3～10員の脂肪族環式基」としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシリル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロヘプテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基

等の脂肪族炭素環基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサメチレンイミンイル基、ヘプタメチレンイミンイル基、1, 4-ジアゼパンイル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の脂肪族含窒素複素環基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等の脂肪族含酸素複素環基等が挙げられる。

式Bにおける「3～10員の脂肪族含窒素複素環基」としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ヘキサメチレンイミン-1-イル基、ヘプタメチレンイミン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、1, 4-ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-1-イル基等が挙げられる。

グループ α からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ α]
ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(モノ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ

基。

又、グループ β からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ β]

- 5 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、
10 (低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル)低級アルキルアミノ基、及びグループ α からなる群から選択される置換基を有していてもよい5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基。
- 15 グループ β における「5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基」としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジン基、ピペラジン基、ピペリジン基、モルホリン基等が例示される。

グループ α からなる群から選択される置換基としては、以下のものが挙げられる。

[グループ α]

- 25 低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基及び低級アルキルオキシカルボニル基。

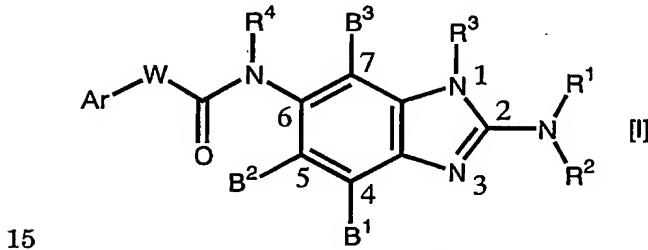
一般式【I】で表されるベンズイミダゾール誘導体の「薬学上許容される塩」としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基における酸付加塩若しくは含窒素複素環における酸付加塩、又はカルボキシル基を有する場

合の当該カルボキシル基における塩基付加塩が例示される。

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、
5 ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

又、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノール
10 アミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

以下、本発明のベンズイミダゾール誘導体を更に具体的に開示するため、式[I]において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。尚、ベンズイミダゾール骨格の位置番号を下記式のとおりとする。

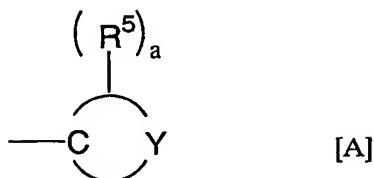


一般式 [I] で表される化合物

一般式 [I] で表される化合物においてB¹、B²及びB³としては、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルキルオキシ基が例示され、好ましくは水素原子、メチル基等が、特に水素原子が推奨される。
20 る。

R¹及びR²としては、同一又は異なって、

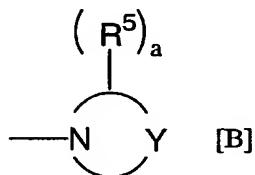
- 1) 水素原子、
- 2) 式 [A]



(式中、 R^5 は、グループ α からなる群から選択される置換基を表すか、2つの R^5 が一緒になってオキソ基を形成する。Yは、 $-CH_2-$ 、 $-NR^6-$ 又は $-O-$ を表す。 R^6 は、水素原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

- 5 低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基を表す。 a は、0～4の整数を表す。) で表される3～10員の脂肪族環式基、

- 3) グループ α からなる群から選択される置換基若しくは式[A]で表され
10 る3～10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基、又は
 R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式[B]



(式中、 R^5 、Y及び a は、前記に同じである。) で表される3～6員の脂肪族含窒素複素環を形成する基、が例示される。

- 15 但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子となることはない。
式[A]で表される基又は式[B]で表される基において、グループ α からなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ基、クロロ基、水酸基、アミノ基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、(メトキシカルボニル)メチルアミノ基、アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、アセトキシ基、アセトアミド基、イソプロピルカルボニルアミノ基、アセチルメチルアミノ基、(メチルカルボニル)メチルアミノ

基、(イソプロピルカルボニル)メチルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、ジメチルカルバモイルアミノ基、(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、カルバモイルオキシ基、(ジメチルカルバモイル)オキシ基、メタンスルホニル基、メタンスルホニアミド基、スルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、ジメチルスルファモイルアミノ基、(ジメチルスルファモイル)メチルアミノ基等が例示され、より好ましくは水酸基、アミノ基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、イソプロピルカルボニル基、アセトキシ基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニル(メチル)アミノ基等が推奨される。

R⁵として好ましくは水素原子；アセチル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等の低級アルキルカルボニル基；オキソ基等が推奨され、YにおいてR⁶として好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基等の低級アルキル基；アセチル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等の低級アルキルカルボニル基；メトキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基等の低級アルキルオキシカルボニル基；メタンスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基等が推奨される。

式[A]で表される具体的な3～10員の脂肪族環式基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-3-イル基、1-アセチルピロリジン-3-イル基、1-プロピオニルピロリジン-3-イル基、1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基、ピペリジン-4-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、1-(イソプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル基、1-メタンスルホニルピペリジン-3-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、1-メチルピロリドン-3-イル基、1-メチルピロリドン-4-イル基等が例示される。

式[B]で表される具体的な3～10員の脂肪族含窒素複素環基としては、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピロリ

- ジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-[アセチル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[イソプロピルカルボニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-(イソプロピルカルボニルアミノ)-ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ヘキサメチレンイミン-1イル基、ヘプタメチレンイミン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-アセチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルカルボニルピペラジン-1-イル基、1, 4-ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-1-イル基等が例示される。
- 具体的なR¹又はR²として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、4-メチルベンチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-メトキシ-2-メチルプロピル基、2-(メトキシカルボニルアミノ)エチル基、2-アセトキシプロピル基、1-エチル-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 2-ジメチル-1-オキソプロピル基、2-ヒドロキシ-1, 2-ジメチルプロピル基、2-メトキシ-1, 2-ジメチルプロピル基、2-アミノ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシエチル基、1, 3-ジメチル-3-ヒドロキシブチル基、1, 3-ジメチル-3-メトキシブチル基、2-(メタンスルホンアミド)エチル基、メトキシエチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-3-イル基、1-アセチルピロリジン-3-イル基、1-プロピオニルピロリジン-3-イル基、1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1-アセチルピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-3-イル基、1-メチルピロドン-4-イル基、6-(N-アセチルピロリジン-2-イル)-メチル基、(N-イソプロピルカルボニルピロリジン-2-イル)メチル基等が例示され、そしてR¹及びR²が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式[B]で表される3~10員の脂肪族含窒素複素環基を形成するものとして好ましくは、アゼチ

ジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-[アセチル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[イソプロピルカルボニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-[メタノスルホニル(メチル)アミノ]-ピロリジン-1-イル基、3-(イソプロピルカルボニルアミノ)-ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル基等が例示される。

なかでも、R¹又はR²としてより好ましくは

- 1) グループαからなる群から選択される置換基若しくは式[A]で表される3～10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、例えば、
- 10 2) R¹がメチル基であるもの(又はR²がメチル基であるもの)が推奨され、特に、
- 3) R¹(又はR²)がメチル基であり、且つR²(又はR¹)が、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、N-メチルピロリジン-3-イル基、N-アセチルピロリジン-3-イル基、N-メチルピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基及び1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基からなる群から選択される基が推奨される。

R³としては、水素原子又はグループαからなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基が例示され、好ましくは水素原子又はメチル基が推奨される。

R⁴としては、水素原子又は低級アルキル基が例示され、好ましくは水素原子又はメチル基が推奨される。

Wとしては、2価の基であって、

- 1) 結合手、
- 25 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、又は
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基、が例示される。

Wで表される1又は2環性の3～8員の芳香族複素環基としては、二価の芳香

族複素環基を意味し、ピロールジイル基、ピリジンジイル基、ピラジンジイル基、
ピリミジンジイル基、ピリダジンジイル基、1, 2, 4-トリアジンジイル基、
オキサゾールジイル基、イソキサゾールジイル基、1, 2, 4-オキサジアゾー
ルジイル基、1, 3, 4-オキサジアゾールジイル基、1, 2, 4-トリアゾー
ルジイル基、1, 2, 3-トリアゾールジイル基、ピラゾールジイル基、5-メ
チルピラゾールジイル基、1-メチルピラゾールジイル基、テトラゾールジイル
基、チアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基、チアジアゾールジイル基、
イミダゾールジイル基、インドールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基、ベ
ンゾオキサゾールジイル基、ベンゾイソオキサゾールジイル基、ベンゾチアゾー
ルジイル基、ベンゾイソチアゾールジイル基、インダゾリンジイル基、ブリニン
ジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基、フタラジンジイル基、ナ
フチリジンジイル基、キノキサリンジイル基、キナゾリンジイル基、シンノリン
ジイル基、プテリジンジイル基等が例示される。

Wで表される1又は2環性の3～8員の脂肪族複素環基としては、二価の脂肪
族複素環基を意味し、アジリジンジイル基、ピロリジンジイル基、ピペラジンジ
イル基、ピペラジン-2-オンジイル基、ピペリジンジイル基等が例示される。

Wで表される1又は2環性の3～8員の芳香族炭素環基としては、二価の芳香
族炭素環基を意味し、1, 2-フェニレン基、1, 3-フェニレン基、1, 4-
フェニレン基、2, 6-ナフタレン基等が例示される。

Wで表される1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基としては、二価の脂肪
族炭素環基を意味し、1, 2-シクロプロピレン基、1, 3-シクロブチレン基、
1, 3-シクロペンチレン基、1, 2-シクロヘキシレン基、1, 4-シクロヘ
キシレン基等が例示される。

Wで表される主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～
4のアルキレン基としては、炭素数2～4のアルキレン基中の炭素原子の一部が
酸素原子に置換されていてもよい基を意味し、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂
CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-O-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-
CH₂CH₂CH₂CH₂-等が例示される。

Wで表される主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～

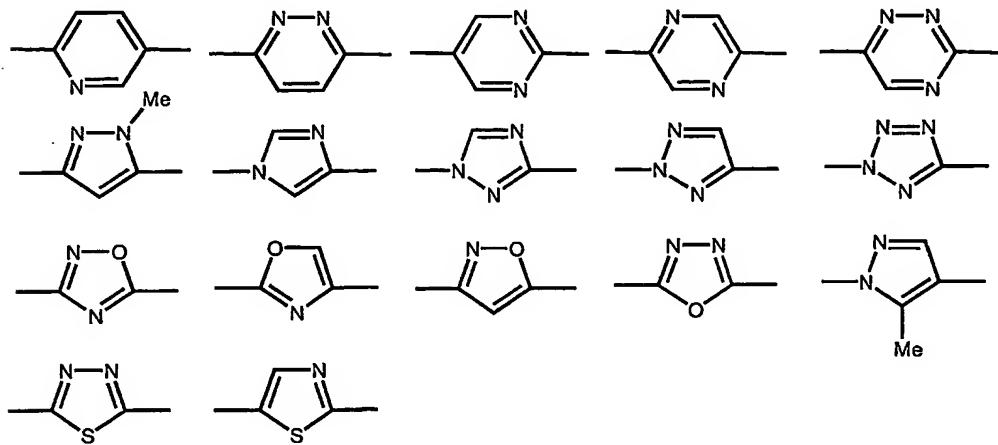
4の直鎖状のアルケニレン基としては、炭素数2～4のアルケニレン基中の炭素原子の一部が酸素原子に置換されていてもよい基を意味し、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 等が例示される。

Wとして好ましくは（好ましい範囲をW¹とする）、

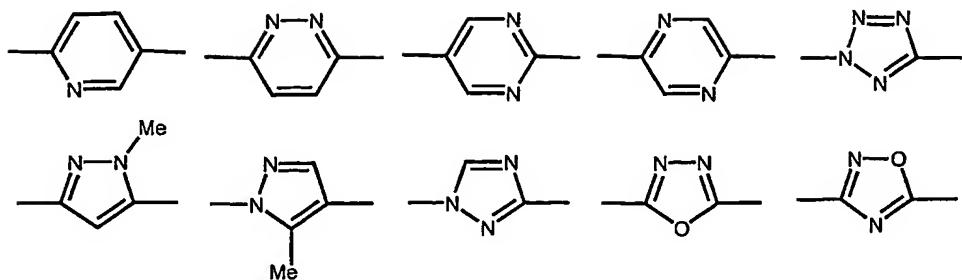
- 5 1) 結合手、
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、又は、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基、が例示され、より好ましくは
- 10 1) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 2) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、及び
- 3) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基、からなる群から選択される基が推奨される。

なかでも1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基が好ましく、例えば、

- 15 下記の置換基が推奨され、



最も好ましくは、下記の置換基が推奨される。



A r としては、

- 1) グループβからなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基、又は
 5 2) グループβからなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族複素環基、が例示される。

*A r*における「1又は2環性の芳香族炭素環若しくは芳香族複素環」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、
 10 イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、ブリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基等が例示され、好ましくは、フェニル基、ピリジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が推奨される。

グループβからなる群から選択される置換基として好ましくは、フルオロ基、
 20 クロロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、アセチル基、アセトキシ基、アセトアミド基、(メチルカルボニル)メチルアミノ基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイルアミノ基、(ジメチルカルバモイル)メチルアミノ基、

ジメチルカルバモイルオキシ基、メタンスルホニル基、メタンスルホンアミド基、ジメチルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(ジメチルスルファモイル)アミノ基、(ジメチルスルファモイル)メチルアミノ基、シクロヘキシリル基、モルホリニル基、ピペラジノ基等が例示され、より好ましくはフルオロ基、クロロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、シクロヘキシリル基、モルホリニル基、ピペラジノ基等が推奨される。

A_rにおける置換基を有していてもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基として具体的には、フェニル基、4-シクロヘキシリルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3-フルオロー-4-メトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-(モルホリノ)フェニル基、4-(ピペラジノ)フェニル基、クマラノン-5-イル基、ナフタレン-1-イル基等が例示される。

A_rにおける置換基を有していてもよい1又は2環性の芳香族複素環基として具体的には、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-クロロピリジン-5-イル基、3-クロロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-エトキシピリジン-5-イル基、2-エトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ビリジニル基、(2-トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル基、(3-トリフルオロメチル)ピリジン-6-イル基、2-シアノピリジン-5-イル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基等が例示される。

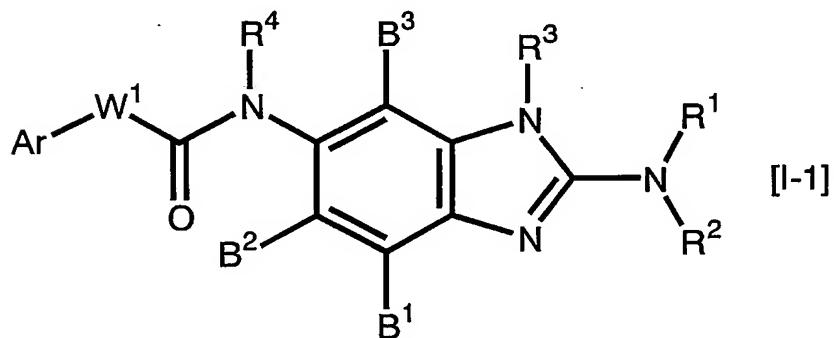
A_rとして好ましくはフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロー-4-メトキシフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4-(ピペリジン-1-イル)フェニル基、4-(モル

ホリン-1-イル) フェニル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、(2-トリフルオロメチル)-5-ピリジニル基、(3-トリフルオロメチル)-6-ピリジニル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基等が推奨される。

本発明の化合物においては、1) Wとして1又は2環性の3~8員の芳香族含窒素複素環基を採用し、且つ2) R¹としてメチル基を採用し、R²として特定の置換基を採用することにより、MCH-1 Rへの阻害活性に優れ、且つ生体内での代謝活性に優れる特性を有し、摂食抑制作用において優れた化合物が得られる。

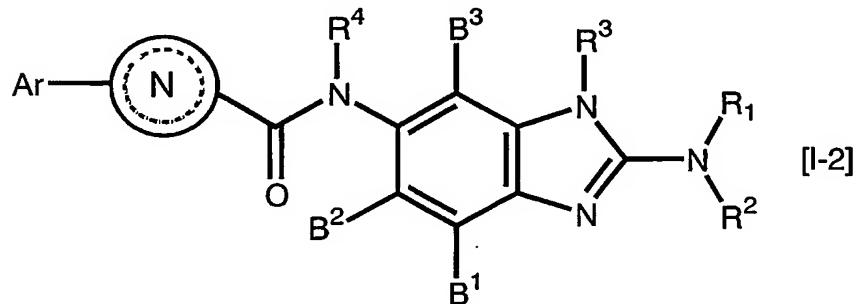
10 本発明において、好ましい化合物の形態としては、

1) 一般式 [I-1] で表される化合物、



[式中、B¹、B²、B³、R¹、R²、R³、R⁴、W¹及びArは、前記に同じである。]

15 2) 一般式 [I-2] で表される化合物、



[式中、



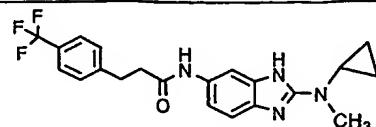
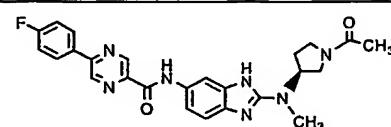
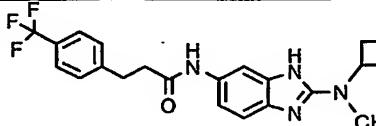
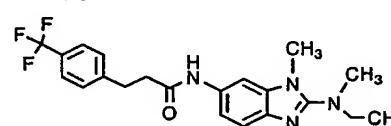
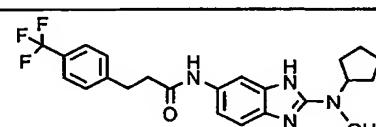
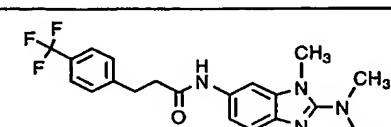
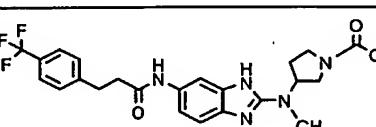
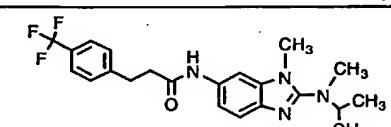
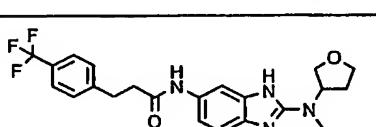
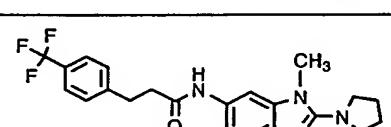
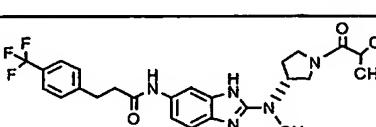
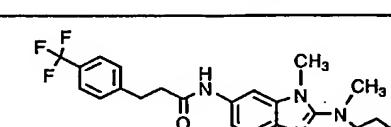
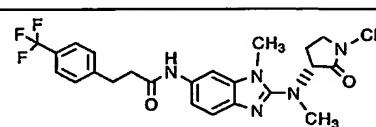
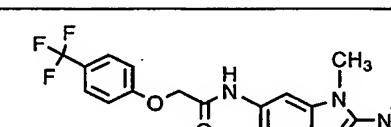
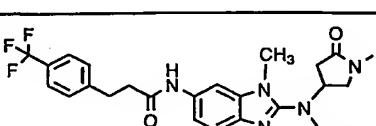
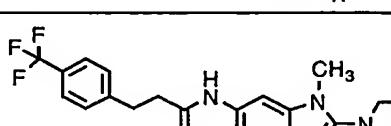
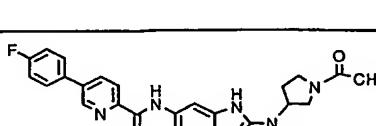
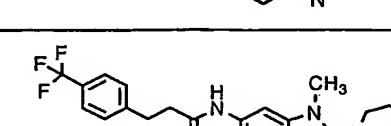
は、2価の基であって、1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基を表し、
 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び A_r は、前記に同じであるs。]等が
推奨される。

- 5 本発明において、具体的な化合物としては以下のものが例示される。

No	構造式	No	構造式
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

No	構造式	No	構造式
19		28	
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25		34	
26		35	
27		36	

No	構造式	No	構造式
37		46	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	
42		51	
43		52	
44		53	
45		54	

No	構造式	No	構造式
55		64	
56		65	
57		66	
58		67	
59		68	
60		69	
61		70	
62		71	
63		72	

No	構造式	No	構造式
73		82	
74		83	
75		84	
76		85	
77		86	
78		87	
79		88	
80		89	
81			

上記化合物の中でも特に好ましくは、

- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン

- ズイミダゾール-6-イル}-2-ピリジンカルボキサミド、
・5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
ズイミダゾール-6-イル}-2-ピラジンカルボキサミド、
・N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-
5 N-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキサ
ジアゾール-3-カルボキサミド、
・3-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
ズイミダゾール-6-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
・6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
10 ズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド、
・N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミ
ダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド、
・N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-
5-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド、
15 •N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミ
ダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド、
・5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
ズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキサミド、
・6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
20 ズイミダゾール-6-イル}-3-ピリダジンカルボキサミド、
・2-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
ズイミダゾール-6-イル}-5-ピリミジンカルボキサミド、
・N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキ
25 サジアゾール-5-カルボキサミド、
・N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-トリ
アゾール-3-カルボキサミド、
・N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-

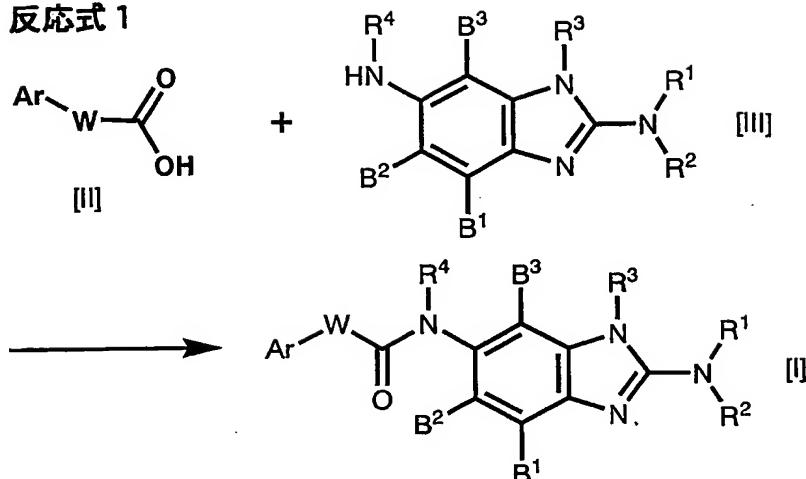
6-イル} - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-カルボキサミド、
· N - { 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-
6-イル} - 5 - メチル-1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-
5 ピラゾール-4-カルボキサミド、
· N - { 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-
6-イル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 H-テトラゾー
ル-2-カルボキサミド、
· 6 - (3-フルオロフェニル) - N - { 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -
10 1 H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 3 - ピリジンカルボキサミド、
· N - { 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-
6-イル} - 5 - フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド、
· 5 - (4-フルオロフェニル) - N - { 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -
1 - メチル-1 H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 2 - ピリミジンカルボキ
15 サミド、
N - { 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-6 -
イル} - 5 - フェニル-3 - ピリジンカルボキサミド、等が推奨される。

一般式 [I] で表される化合物の製造方法

20 一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の製造方法を適宜組み合わせることにより製造可能である。

製造方法 1

反応式 1



[式中、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W及びArは、前記に同じである。]

この方法は、一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物とを溶媒中で縮合することにより一般式 [I] で表される化合物を得るものであり、当該縮合反応は、ペプチド合成法で用いられる従来公知のアミド化方法、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）に記載されている方法、により行うことができる。

この反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、溶媒としては例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という。）、1,4-ジオキサン（以下、「ジオキサン」という。）ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という。）、ピリジン等又はその混合溶媒等が例示される。

又、上記反応は、縮合剤の存在下に行なうことが好ましく、該縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリウム クロライド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（以下、「WSC·HCl」という。）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-

1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルりん酸アジド、1,1'-カルボニルジイミダゾール等が例示される。

縮合剤の使用量としては、通常、一般式【II】で表される化合物1モルに対し1モル乃至過剰モルが例示され、好ましくは1モル~1.5モルが推奨される。
5

反応温度は、通常、-50℃~100℃が例示され、好ましくは-20℃~50℃が推奨される。

反応時間は、通常、30分間~7日間が例示され、好ましくは1時間~24時間が推奨される。

10 一般式【II】で表されるカルボン酸に代えて、該カルボン酸の反応性誘導体と一般式【III】で表される化合物とを反応させることによっても一般式【I】で表される化合物を製造することもできる。

一般式【II】で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。これらの反応性誘導体は、前記「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)を参照に容易に調製可能である。
15

一般式【II】で表される化合物の酸ハロゲン化物は、一般式【II】で表される化合物を従来公知の方法に従いハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が例示される。
20

一般式【II】で表される化合物の混合酸無水物は、一般式【II】で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えばトリエチルアミン等のアミンの存在下、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等のクロロ炭酸アルキル；ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。
25

一般式【II】で表される化合物の活性エステルは、一般式【II】で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えばN,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の

縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「HOBt」という。）等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

一般式【II】で表される化合物の活性アミドは、一般式【II】で表される化合物を従来公知の方法に従い、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、1,1'-カルボニルビス（2-メチルイミダゾール）等と反応させることにより得ることができる。

一般式【II】で表される化合物の反応性誘導体の使用量としては、通常、一般式【III】で表される化合物1モルに対し0.5モル乃至過剰モルが例示され、好ましくは1モル～1.5モルが推奨される。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、ピリジン等又はその混合溶媒等が挙げられる。

また、上記反応は塩基の非存在下でも進行するが、円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行なうことが好ましい。

特に酸ハロゲン化物、混合酸無水物を用いる反応においては、塩基として例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることができる。

塩基の使用量としては、通常、一般式【III】で表される化合物1モルに対し1モル乃至過剰モルが例示され、また該塩基が液体である場合には、該塩基を溶媒兼塩基として用いてもよい。

一方、上記のいずれの反応性誘導体を用いる反応においても、反応促進のための触媒としてジメチルアミノピリジン等の塩基性触媒を使用することが可能である。該触媒の使用量としては、前記反応性誘導体1モルに対し0.1～5モルが例示され、好ましくは0.1～0.5モルが推奨される。

前記反応性誘導体を用いる場合の反応温度としては、通常、-50℃～100℃

が例示され、好ましくは-20℃～50℃が推奨される。

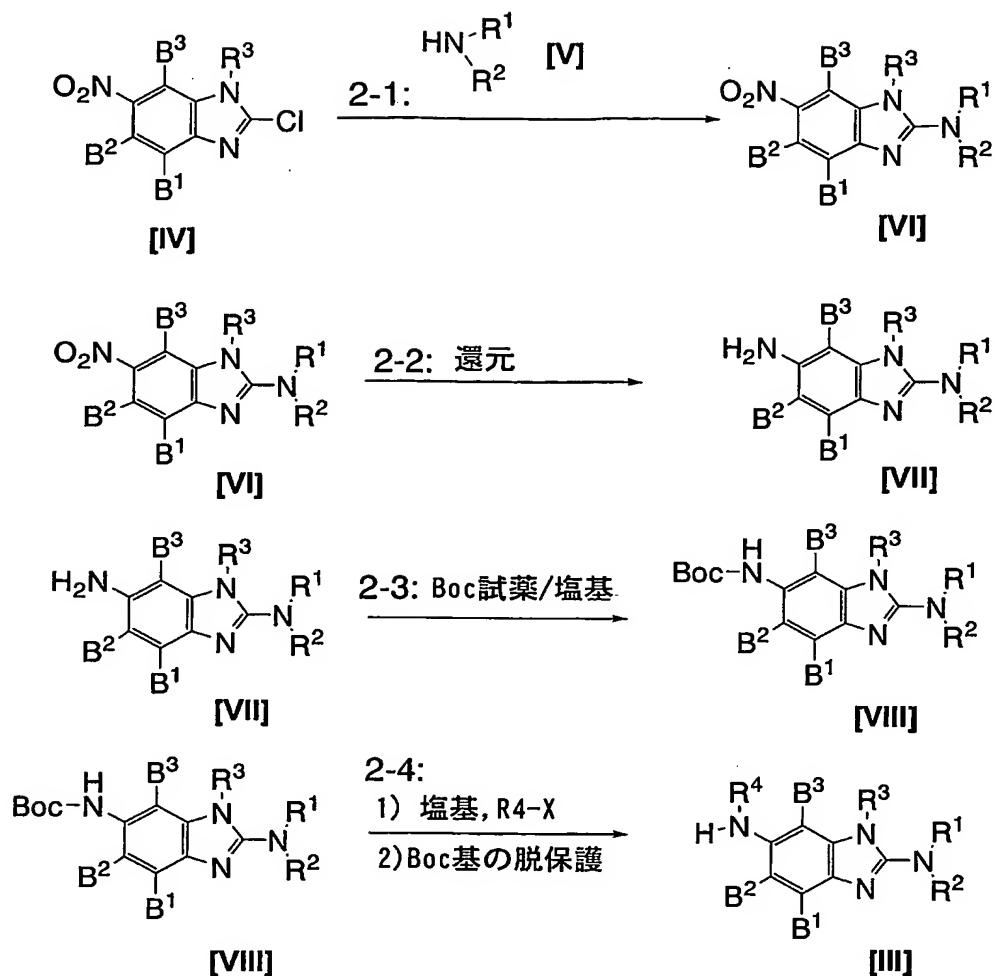
前記反応性誘導体を用いる場合の反応時間としては、通常、5分間～7日間が例示され、好ましくは30分間～24時間が推奨される。

尚、一般式 [II] で表される化合物は、市販の化合物を使用できる他、シン
5 レット (Synlett) 6巻、829頁 (2000年)、ジャーナル・オブ・
メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 41巻、1855頁 (1998年)、同、44巻、703
頁 (2001年)、ヘテロサイクルス (Heterocycles), 35巻、
1551頁 (1994年)、シンセシス (Synthesis), 609頁 (1
10 975年)、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry), 32巻、1
563頁 (1995年) に記載の方法に準じて調製することも可能である。

又、一般式 [III] で表される化合物は、以下の方法により調製可能である。

製造方法2

反応式 2



[式中、Xは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、p-トルエンスルホキシ基、ベンセンスルホキシ基、メタンスルホキシ基等の脱離基を表し、B¹、B²、B³、R¹、R²及びR³は、前記に同じである。]

5 工程 2-1 :

一般式 [IV] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物とを不活性溶媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、20℃～200℃、好ましくは50℃～150℃にて、10分～48時間、好ましくは1～24時間加熱することにより一般式 [VI] で表される化合物を得る。尚、この反応は、封管 (sealed tube) 中で行うことができる。

不活性溶媒としては、例えばジオキサン、THF、アセトニトリル、DMF、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という。)、アセトン等が例示され、好ましくはジオキサン、DMF、DMSO等が推奨される。

一般式[V]で表される化合物の使用量としては、一般式[IV]で表される化合物1モルに対し1~50モルが例示され、好ましくは2~10モルが推奨される。

次いで、一般式[VI]で表される化合物は、得られた一般式[VI]で表される化合物を含む反応混合物から従来公知の方法により単離精製し、又は単離精製することなく、好ましくは単離精製し、次工程に進む。ここで単離精製の方法としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー(プレパラティブTLC)等が例示できる。又以下の工程においても同様である。

工程2-2

一般式[VI]で表される化合物のニトロ基を還元し、一般式[VI I]で表される化合物とする。還元方法は、例えばWO 02/40019号パンフレットに記載の方法を用いることができる。尚、一般式[III I]で表される化合物におけるR⁴=Hであるとき、一般式[VI I]で表される化合物となる。

工程2-3

一般式[VI I]で表される化合物を従来公知の方法によりBoc保護化して、一般式[VI I I]で表される化合物とする。Boc保護化は、塩基の存在下で行うことが可能であり、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等を用いることが可能である。又、Boc試薬としては、市販の試薬を用いることが可能であり、例えば(Boc)₂O、N-t-ブトキシカルボニルオキシイミノ-2-フェニルアセトニトリル、t-ブチル N-サクシイミジルカルバメート等を用いることができる。

Boc試薬の使用量としては、一般式[VI I]で表される化合物1モルに対し1~5モルが例示され、好ましくは1~1.5モルが推奨され、又、塩基の使用量としては、一般式[VI I]で表される化合物1モルに対し0.5~5モルが例示され、好ましくは1~3モルが推奨される。

反応は、通常溶媒中で行われ、例えばアセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF、ピリジン等又はその混合溶媒等が例示される。

工程 2-4

一般式 [VIII] で表される化合物とNaH等の塩基とを混合して反応混合物とし、次いで得られた混合物をR⁴-Xと反応させた後、Boc基を脱保護することにより一般式 [III] で表される化合物を得る。

具体的には、不活性溶媒中、一般式 [VIII] で表される化合物と塩基とを0℃にて1～30分反応させ、得られた反応混合物中にR⁴-Xを加えて、更に0℃～50℃の温度で30分～12時間反応を行い、R⁴を導入する。

10 塩基の使用量としては、一般式 [VIII] で表される化合物1モルにつき1～10モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。又、R⁴-Xの使用量としては、一般式 [VIII] で表される化合物1モルにつき1～10モルが例示され、好ましくは1～3モルが推奨される。

15 R⁴-Xとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、メチルp-トルエンスルホネート等が例示される。

不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、DMF等が例示される。

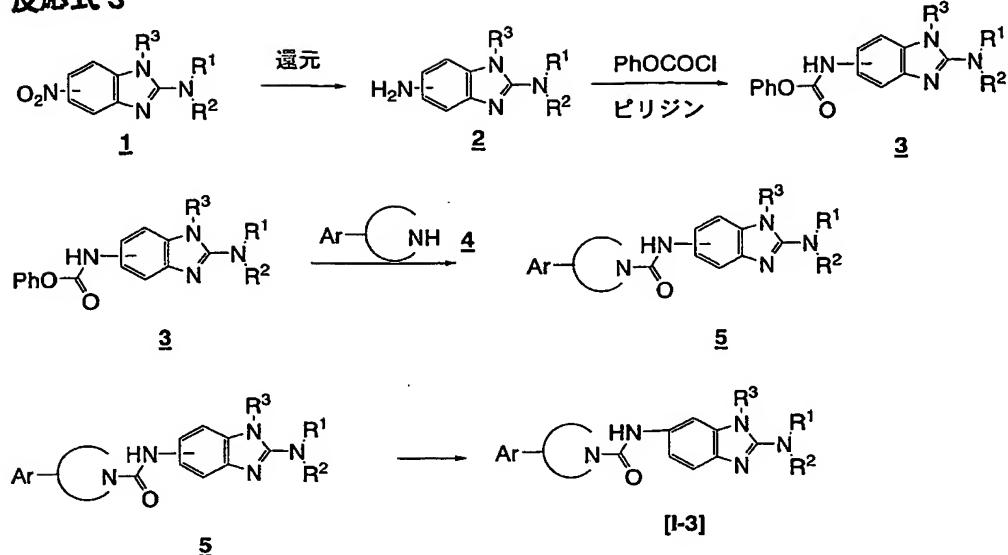
又、Boc基の脱保護は、従来公知の方法により行うことが可能であり、例えば、トリフルオロ酢酸による脱保護、塩酸による脱保護等が可能である（後述する「プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス」を参照できる）。

尚、一般式 [IV] で表される化合物及び／又は一般式 [V] で表される化合物は、市販の試薬を用いることが可能であり、更に、従来公知の方法、実施例に記載の方法、又はそれらを組み合わせることにより容易に調製可能である。

25 製造方法3

製造方法3は、Wが3～8員の脂肪族含窒素複素環基であるときに有用な製造方法である。

反応式 3



[式中、



は、一般式 [I] 中のWにおける3～8員の脂肪族含窒素複素環基を表し、Ph

5 はフェニル基を表し、R¹、R²、R³及びArは、前記に同じである。]

一般式 [VI] で表される化合物に相当する化合物1を、工程2-2に準じて還元して化合物2とする。次いで化合物2をピリジン中、フェニルクロロホルメートを用いてフェニルカーバメート化して化合物3とする。化合物3は、化合物4と縮合させて化合物5とする。化合物3から化合物5への変換は、例えばWO 0 114376号パンフレットに記載の方法を参照できる。得られた化合物5は、必要に応じてカラムクロマトグラフィー等により分離することにより一般式 [I-3] で表される化合物とすることができます。尚、化合物4としては、市販されている試薬を使用することができるほか、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 43巻、2703頁 (2000年)、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 38巻、6359頁 (1997年)、同、39巻、617頁 (1998年) 等に記載の方法に準じて調製することも可能である。

上記製造方法 1 から製造方法 3 の各反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシル基の保護基又はオキソ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に製造方法 1 から製造方法 3 の各反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

「アミノ基の保護基」としては、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特にアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が推奨される。

「水酸基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が推奨される。

「カルボキシル基の保護基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル

基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2, 2, 2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、
5 tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が推奨される。

「オキソ基又はカルボニル基の保護基」としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

又、保護基の除去方法は、保護基の種類及び一般式 [I] で表される化合物の
10 安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons社 (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、即ち、例えば
15 0.01モル乃至大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モル乃至大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

上記方法で得られた一般式 [I] で表される化合物は、従来公知の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示できる。

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

一般式 [I-1] で表される化合物を含有する医薬組成物

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、

痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、
5 嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防剤又は治療剤として供することができる。

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ医薬上許容される担体を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の担体としては、製剤分野において従来公知の各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、
15 シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。
20

これらの担体と本発明の化合物との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における従来公知の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってよい。特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができ、又、医薬上許容さ

れる担体を0～99.0重量%、好ましくは40～99.0重量%含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の化合物、例えば糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤等を含んでいてもよい。

本発明の化合物を上記疾患・疾病の予防剤又は治療剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類及び範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

10 コンビネーション療法

本発明の化合物は、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用用薬剤」という。)と組み合わせて使用することができる。係る薬剤は、前記疾病的予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。

20 併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2)

25 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種

の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

- 5 本発明で用いられる併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「高脂血症治療薬」、「高血圧治療薬」、「抗肥満薬」等が挙げられる。これらの併用用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば1)グリタゾン類 (glitazones) [例えばシグリタゾン (ciglitazone)、ダルグリタゾン (darglitazone)、エングリタゾン (englitazone)、イサグリタゾン (isaglitazone) (MCC-555)等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、LY-300512 等のPPAR γ アゴニスト；2)メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド剤；3)プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害剤；4)アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (glyclazide)、グリペンチド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア；5)レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides) 類；6)アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14 等の α -グルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬；7)テンダミstatt (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A1 3688 等の α -アミラーゼ阻害剤；8)リノグリリド (linagliptide)、A-4166 等のインスリン分泌促進剤；9)クロモキシリ (clomoxir)、エトモキシリ (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤；10)ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (deriglidole)、

イダゾキサン(idazoxan)、エアロキサン(earoxan)、フルパロキサン(fluparoxan)等のA2アンタゴニスト；11)ビオタ(biota)、LP-100、ノバラピド(novarapid)、insulin detemir、インスリンリプロ(insulin lispro)、insulin glargine、インスリン亜鉛、Ly s - Pro - インスリン、GLP-1(73-7)、GLP1アミド(7-36)等のインスリンまたはインスリンミメティックス；12)JT-501、ファルグリタゾール(farglitazar)等の非チアゾリジンジオン；13)MK-0767、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のPPAR α / γ 双アゴニスト等が挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、1)コレステリルアミン、コレセヴェレム(colesevelam)、コレステチポール(colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、コレステチド(Colestid登録商標)、ロコレスト(LoCholest登録商標)、キエストラン(Questran登録商標)等の胆汁酸吸収促進剤；2)アトルバスタチン(atorvastatin)、イタバスタチン(itavastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、リバスタチン(rivastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、シンバスタチン(simvastatin)、ZD-4522等のHMG-COA還元酵素阻害薬；3)HMG-COA合成阻害剤；4)スナトールエステル、 β -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ(ezetimibe)等のコレステロール吸収阻害剤；5)アバシミベ(avasimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシリコエンザイムAコレステロールアシリル転移酵素阻害剤；6)JTT705、トルセトラピブ(torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤；7)スクワレン合成阻害剤、8)プロプロコール等の抗酸化剤、9)ベクロフィブラーート、ベンザフィブラーート、シプロフィブラーート、クロフィブラーート、エトフィブラーート、フェノフィブラーート、ジェンカベン(gemcabene)、ジェンフィブロジル(gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体[例えばアトロミド(Atromid登録商標)、ロピド(Lopid登録商標)、トリコール(Tricor登録商標等)]等のPPAR α アゴニスト；10)GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト；11)GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXRレセプターアゴニスト；12)ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤；

- 13) レニンーアンジオテンシン系阻害剤；14) ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤；15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706 等の胆汁酸再吸収阻害剤；16) GW501516、GW590735 等のPPAR δ アゴニスト；17) トリグリセリド合成阻害剤；18) LAB687、CP346086 等のMTP阻害剤；19) 低密度リポrotein受容体インデューサー；20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤；21) 血小板凝集阻害剤；22) MK-591 等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤；等が挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば1)クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド(indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系；ブメタニド(bumetanide)、エサクリニック酸(ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリアムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤；2)アセブトロール(acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール(betaxolol)、ベバントロール(bevantolol)、ビソプロロール(bisoprolol)、ボピンドロール(bopindolol)、カルテオロール(cartolol)、カルベジロール(carvedilol)、セリプロロール(celiprolol)、エスマロール(esmolol)、インデノロール(indenolol)、メタプロロール(metaprolol)、ナドロール(nadolol)、ネビボロール(nebivolol)、ベンブトロール(penbutolol)、ピンドロール、プロバノロール、ソタロール、タータトロール(tertatolol)、チリソロール(tilisolol)、チモロール等の β -アドレナリンブロッカー；3)アムロジピン(amlodipine)、アラニジピン(aranidipine)、アゼルニジピン(azelnidipine)、バルニジピン(barnidipine)、ベニジピン(benidipine)、ベプリジル(bepridil)、シナルジピン(cinaldipine)、クレビジピン(clevidipine)、ジルチアゼム(diltiazem)、エホニジピン(efonidipine)、フェロジピン(felodipine)、ガロパミル(gallopamil)、イスラジピン(isradipine)、ラシジピン(lacidipine)、レミルジピン(lemildipine)、レルカニジピン(lercanidipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ジフェニジピン(nifedipine)、ニルヴァジピン(nilvadipine)、ニモデピン(nimodepine)、ニソルジピン(nisoldipine)、ニトレジピン(nitrendipine)、マニジピン(manidipine)、

プラニジピン (pranidipine) 、バラバミル (verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカー；4)ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril) 、デラプリル (delapril) 、エナラプリル、フォシノプリル (foshinopril) 、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril) 、キナプリル (quinapril) 、
5 キナプリラット (quinaprilat) 、ラミプリル (ramipril) 、ペリンドプリル (perindopril) 、ペリンドロプリル (perindropri) 、カニプリル (quaniopril) 、スピラプリル (spirapril) 、テノカプリル (tenocapril) 、トランドラプリル (trandolapril) 、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬；5)オマパトリラット (omapatrilat) 、カドキサトリル (cadoxatril) 、
10 エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril) 、サンパトリラット (sampatrilat) 、AVE7688、ER4030 等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤；6)テゾセンタン (tezosentan) 、A308165、YM62899 等のエンドセリンアンタゴニスト；7)ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチニルアルコール等の血管拡張剤；8)カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタ
15 ン (pratosartan) 、タソサルタン (tasosartan) 、テルミサルタン (telmisartan) 、バルサルタン、EXP-3137、FI16828K、RNH6270 等のアンジオテンシン II 拮抗薬；
9)ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の α/β アドレナリンブロッカー；10)テラゾシン、ウラピジル (urapidil) 、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010
20 等の α 1 ブロッカー；11)ロフェキシジン (lofexidine) 、チアメニジン (tiamenidine) 、モキソニジン (moxonidine) 、リレメンジン (rilmenidine) 、グアノベンズ (guanobenz) 等の α 2 アゴニスト；12)アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

上記「抗肥満薬」としては、例えば1)パロセチニ (paroxetine) 、フルオキセチン (fluoxetine) 、フエンフルラミン (fenfluramine) 、フルボキサミン (fluvoxamine) 、セルトラリン (sertraline) 、イミプラミン等の 5 HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤；2)GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram) 、ノミフェンシン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤；
25 3)リモナバント (Sanofi Synthelabo) 、SR-147778 (Sanofi Synthelabo) 、

BAY-65-2520(バイエル)、SLV-319(ソルベイ)、その他 USP5, 532, 237、USP4, 973, 587、
USP5, 013, 837、USP5, 081, 122、USP5, 112, 820、USP5, 292, 736、USP5, 624, 941、
USP6, 028, 084、W096/33159、W098/33765、W098/43636、W098/43635、W001/09120、
W001/96330、W098/31227、W098/41519、W098/37061、W000/10967、W000/10968、
5 W097/29079、W099/02499、W001/58869、W002/076949、W001/64632、W001/64633、
W001/64634、W003/006007、W003/007887 及び EP-658546 に開示化合物等のカンナ
ビノイド 1 受容体 1 (CB-1) アンタゴニスト／インバースアゴニスト；
4) W001/87355、W002/08250 等に開示化合物等のグレリンアンタゴニスト；5) チオ
ペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、
10 クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、W002/15905 に開示化合物、0-[3-(1H-イミ
ダゾー-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有 H 3 受容体アンタゴニ
スト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導
体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換 N-フェ
15 ニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロ
キシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) 等のヒ
スタミン (H 3) アンタゴニスト／インバースアゴニスト；6) T-226296 (Takeda)、
SNAP-7941 (Synaptic)、その他 W001/82925、W001/87834、W002/051809、W002/06245、
W002/076929、W002/076947、W002/04433、W002/51809、W002/083134、W002/094799、
20 W003/004027 及び特開 2001-226269 号に開示の化合物等の MCH-1 R アンタゴ
ニスト；7) MCH-2 R アゴニスト／アンタゴニスト；8) 3-クロ
ロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニ
ル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピ
ルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他
25 USP6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、
W001/85173 及び W001/89528 に開示化合物等の NPY 1 アンタゴニスト；
9) L-152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235, 208、
FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、
LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他

USP6, 140, 354、 USP6, 191, 160、 USP6, 258, 837、 USP6, 313, 298、 USP6, 337, 332、
USP6, 329, 395、 USP340, 683、 USP6, 326, 375、 USP6, 329, 395、 USP6, 337, 332、
USP6, 335, 345、 EP-01010691、 EP-01044970、 W097/19682、 W097/20820、 W097/20821、
W097/20822、 W097/20823、 W098/27063、 W000/107409、 W000/185714、 W000/185730、
5 W000/64880、 W000/68197、 W000/69849、 W001/09120、 W001/14376、 W001/85714、
W01/85730、 W001/07409、 W001/02379、 W001/02379、 W001/23388、 W001/23389、
W001/44201、 W001/62737、 W001/62738、 W001/09120、 W002/20488、 W002/22592、
W002/48152、 W002/49648、 W002/094789 及び Norman et al., J. Med. Chem.
10 43:4288-4312 (2000) に開示の化合物等のNPY5アゴニスト；10)ヒト組換
えレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)
等のレプチン；11)USP5, 552, 524、 USP5, 552, 523、 USP5, 552, 522、 USP5, 521, 283、
W096/23513、 W096/23514、 W096/23515、 W096/23516、 W096/23517、 W096/23518、
W096/23519 及び W096/23520 に開示化合物等のレプチン誘導体；12)ナルメフェン
(Revex 登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、
15 W000/21509 の開示化合物等のオピオイドアゴニスト；13)SB-334867A、その他
W001/96302、 W001/68609、 W002/51232、 W002/51838 及び W003/023561 に開示化
合物等のオレキシンアゴニスト；14)ポンペシン受容体サブタイプ3アゴニ
スト；15)AR-R15849、 GI-181771、 JMV-180、 A-71378、 A-71623、 SR-146131、その
他 USP-5739106 に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト；
20 16)GI-181771(Glaxo-SmithKline)、 SR146131(Sanofi Synthelabo)、 ブタビンダイ
ド (butabindide) 、 PD170, 292、 PD149164(ファイザー) 等の CNTF(ciliary
neurotrophic factors)；17)axokine(Regeneron)、その他 W094/09134、 W098/22128、
W099/43813 に開示の化合物等のCNTF誘導体；18)NN703、ヘキサレリン(hexarelin)、
MK-0677、SM-130686、CP-424, 391、L-692, 429、L-163, 255、USP6358951、アメリ
カ特許庁出願番号 2002/049196、同 2002/022637、 W001/56592、 W002/32888 に開
示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト；19)BVT933、DPCA37215、IK264、
PNU22394、 WAY161503、 R-1065、 YM348、その他 USP3, 914, 250、 W002/36596、
W002/48124、 W002/10169、 W001/66548、 W002/44152、 W002/51844、 W002/40456 及
び W002/40457 に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト；20)メ

ラノコルチン 3 受容体アゴニスト; 21) CHIR86036 (Chiron)、ME-10142、
ME-10145 (Melacure)、その他 W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、
W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、
W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、
5 W002/068388、W002/067869、W003/007949 及び W003/009847 に開示の化合物等の
メラノコルチン 4 受容体アゴニスト; 22) シブトラミン (Meridia 登録商標
/Reductil 登録商標) 及びその塩、その他 USP4, 746, 680、USP4, 806, 570、
USP5, 436, 272、アメリカ特許庁出願番号 2002/0006964、W001/27068 及び
W001/62341 に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤; 23) デキシフェンフル
10 ラミン (dexfenfluramine)、フルオレチニ (fluoxetine)、その他 USP6, 365, 633、
W001/27060 及び W001/162341 に開示のセロトニン再取り込み阻害剤; 24) グルカゴ
ン様ペプチド 1 (glucagon-like peptide1) アゴニスト; 25) トピラメート
(Topiramate) (Topimax 登録商標); 26) フィトファーム化合物 57 (phytopharm) (例
えば、CP644, 673); 27) アセチル C o A カルボキシラーゼ 2 (ACC2) 阻害
15 劑; 28) AD9677/TAK677 (大日本製薬/武田薬品)、CL-316, 243、SB418790、BRL-37344、
L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリ
ン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他 USP5705515、USP5451677、
W001/74782 及び W002/32897、に開示化合物等の β アドレナリンレセプター 3 アゴ
ニスト; 29) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 阻害剤; 30) ジアシ
20 ルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 阻害剤; 31) カルレン (Cerulenin)、
C75 等の脂肪酸合成阻害剤; 32) テオフィリン、ペントキシフィレン
(pentoxifylline)、ザプリナスト (zaprinast)、シルデナafil (sildenafil)、
アミリノン (amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、
ロビプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilmilast) 等のホスホジエステ
25 ラーゼ阻害剤; 32) KB-2611 (KaroBioBMS)、その他 W002/15845、特開 2000-256190
に開示の化合物等のサイロイドホルモン β アゴニスト; 33) フィタニン酸、
4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プ
ロペニル] 安息香酸 (TTNPB)、レチノイック酸 (retinoic acid)、その他 W099/00123
に開示の化合物等のフィタニック酸 (phytanic acid); 34) オレオイルエストロン、

その他 del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001) に開示の化合物等のアシルエストロゲン；35) グルココルチコイドアンタゴニスト；36) BVT3498、BVT2733、その他 W001/90091、W001/90090、W001/90092 に開示化合物等の 11- β ヒドロキシステロイドヒドロゲナーゼ 1 型阻害剤；37) ステアリル c o A 脱飽和剤 1 阻害剤(stearoyl-CoA desaturase-1)；38) イソロイシンチアゾリジド(isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド(valine pyrrolidine)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他 W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180 及び W003/000181 に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤；39) テトラヒドロリピタチン(orlistat/Xenical 登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リピスタチン、ティサポニン(tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート(diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン(valilactone)、エステラシン(esteracin)、エペラクトン A (ebelactone A)、エペラクトン B (ebelactoneB)、RHC80267、その他 W001/77094、USP4, 598, 089、USP4, 452, 813、USP5, 512, 565、USP5, 391, 571、USP5, 602, 151、USP4, 405, 644、USP4, 189, 438 及び USP4, 242, 453 に開示の化合物等のリバーゼ阻害剤；39) 脂肪酸トランスポーター阻害剤；40) ジカルボキシレートトランスポータ阻害剤；41) グルコーストランスポーター阻害剤；42) ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との 1 種又は 2 種以上を併用することにより得られる。又、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される 1 種又は 2 種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。

図面の簡単な説明

図1は、高脂肪食で飽食させたラットに本発明の化合物を経口投与し、その1時間後にMCHを脳室内投与した後の、2時間のラットの摂餌量を示した図である。

5 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品を使用した。尚、H-NMRはテトラメチルシランを標準物質として用いた。

実施例1

10 N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの製造
(1) 2-クロロ-6-ニトロベンズイミダゾール(5.00g)のジオキサン(5m1)懸濁液にN-イソプロピルメチルアミン(20m1)を加え、封管中130°Cで15時間加熱した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、表題化合物(3.55g)を得た。

15 ¹H-NMR(200MHz, CD₃OD, δppm): 1.26(6H, d, J=6.6Hz), 4.37(1H, septet, J=6.6Hz), 7.21(1H, d, J=8.3Hz), 7.96-8.05(2H, m).

20 (2) 実施例1-(1)で得られたN-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール(1.00g)のメタノール(30m1)溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(200mg)を加え、室温、常圧下で5時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた6-アミノ-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾールをクロロホルム(15m1)に溶解し、トリエチルアミン(1.8m1)を加え、更に3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオン酸(930mg)を加え、氷冷下2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリニウムクロライド(2Mクロロホルム溶液、2.6m1)を滴下した。室温で

15 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル=1/10）にて精製し、エーテルで洗浄して表題化合物（1.00 g）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.14 (6 H, d, J=6.8 Hz), 2.62 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.84 (3 H, s), 3.00 (2 H, t, J=7.6 Hz), 4.42 (1 H, m), 6.96 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (2 H, d, J=8.1 Hz) 7.55 (1 H, s), 7.64 (2 H, d, 8.1 Hz), 9.69 (1 H, s).
- 10

実施例 2

N-[2-[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロジニル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミドの製造

- 15 (1) 6-ニトロ-2-クロロベンズイミダゾール（5.00 g）のアセトニトリル（150 ml）、アセトン（50 ml）懸濁液に4-ジメチルアミノピリジン（300 mg）及びジ-tert-ブチルジカルボネート（6.0 g）を加え、室温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体を水、酢酸エチルで順次洗浄後、減圧乾燥し表題化合物の混合物（5.50 g）を得た。
- 20 (2) 実施例2-(1)で得られた tert-ブチル 2-クロロ-5-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 2-クロロ-6-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート混合物（400 mg）のジオキサン（30 ml）懸濁液に炭酸カリウム（740 mg）と2-ヒドロキシメチルピロリジン塩酸塩（1.09 g）を加え、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮乾固し、残渣をエーテル-酢酸エチルの混合液で洗浄して表題化合物（300 mg）を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.91-2.0

7 (4 H, m), 3. 44 – 3. 60 (4 H, m), 4. 00 – 4. 05 (1 H, m), 5. 08 (1 H, s), 7. 22 (1 H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 83 – 7. 92 (2 H, m).

(3) 実施例2 – (2) で得られた2 – [2 – (ヒドロキシメチル) – 1 – ピロジニル] – 6 – ニトロ – 1 H – ベンズイミダゾールを用い、実施例1 – (2) と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 60 – 1. 70 (1 H, m), 1. 90 – 2. 00 (2 H, m), 2. 02 – 2. 15 (1 H, m), 2. 64 (2 H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 10 (2 H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 44 – 3. 68 (3 H, m), 3. 73 – 3. 80 (1 H, m), 3. 93 – 4. 02 (1 H, m), 6. 82 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 6. 98 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 34 (2 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 52 (3 H, d, J = 8. 0 Hz).

実施例3

15 4 – (4 – フルオロフェニル) – N – {2 – [イソプロピル (メチル) アミノ] – 1 H – ベンズイミダゾール – 6 – イル} – 1 – ピペリジンカルボキサミドの製造

(1) 実施例1 – (1) で得られたN – {2 – [イソプロピル (メチル) アミノ] – 6 – ニトロ – 1 H – ベンズイミダゾール (280 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に4 – ジメチルアミノピリジン (176 mg) 、ジ – tert – ブチルジカーボネート (391 mg) を加え、室温で3. 5時間攪拌した。水を加え、エーテルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 4) にて精製し、tert – ブチル N – {2 – [イソプロピル (メチル) アミノ] – 5 – ニトロ – 1 H – クロロベンズイミダゾール – 1 – カルボキシレート、tert – ブチル N – {2 – [イソプロピル (メチル) アミノ] – 6 – ニトロ – 1 H – クロロベンズイミダゾール – 1 – カルボキシレートの混合物 (429 mg) を得た。

(2) 得られた tert – ブチル N – {2 – [イソプロピル (メチル) アミノ] –

- 5-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-6-ニトロ-1H-クロロベンズイミダゾール-1-カルボキシレート混合物(429mg)のメタノール(5ml)溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(150mg)を加え、室温、常圧下で1.5時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルム(5ml)に溶解し、ピリジン(0.29ml)を加え、氷冷下フェニルクロロホルムエート(0.30ml)を滴下した。室温で40分攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。
- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 10760 10765 10770 10775 10780 10785 10790 10795 10800 10805 10810 10815 10820 10825 10830 10835 10840 10845 10850 10855 10860 10865 10870 10875 10880 10885 10890 10895 10900 10905 10910 10915 10920 10925 10930 10935 10940 10945 10950 10955 10960 10965 1097

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 0. 95-1. 11 (6H, m), 1. 49-1. 71 (2H, m), 1. 73-1. 91 (2H, m), 1. 73-1. 91 (2H, m), 2. 57-2. 73 (1H, m), 2. 76 (3H, s), 2. 77-3. 01 (2H, m), 4. 20-4. 44 (3H, m), 6. 73-6. 88 (1H, m), 6. 87-7. 15 (5H, m), 7. 19-7. 21 (1H, m), 7. 28-7. 48 (1H, b.r. s).

実施例4

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-N-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 10 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミドの製造

(1) 実施例1-(2)で得られた6-アミノ-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール(340mg)のテトラヒドロフラン(12ml)溶液にトリエチルアミン(0.52ml)、4-ジメチルアミノピリジン(149mg)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(587mg)を加え、室温で15時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、tert-ブチル 5-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物(268mg)を得た。

(2) 得られたtert-ブチル 5-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物(268mg)のジメチルホルムアミド(6.6ml)溶液に、氷冷下ヨウ化メチル(0.43ml)、水素化ナトリウム(60%油状；149mg)を加え、2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽

- 和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣をプレパラティブTLC（ヘキサン／酢酸エチル=7/3）にて精製し tert-ブチル 5-[(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] - 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6-[(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] - 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (207mg) を得た。
- (3) 得られた tert-ブチル 5-[(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] - 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレート、tert-ブチル 6-[(t-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] - 2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H-ベンズイミダゾール-1-カルボキシレートの混合物 (207mg) をトリフルオロ酢酸 (2ml) に溶解し、3.5時間攪拌した。反応液に4N-NaOH水溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、油状物 (117mg) を得た。得られたアミン体 (61mg) をジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解し、カルボン酸 (61mg)、WSC·HCl (67mg)、HOBT·1水和物 (47mg)、炭酸水素ナトリウム (79mg) を加え、室温で15時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。
- 有機層を減圧下濃縮後、プレパラティブTLC (メタノール/クロロホルム=1/9) にて精製し、表題化合物 (34mg) を得た。
- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.11 (6H, d, J=6.9Hz), 2.29 (3H, s), 3.45 (3H, s), 4.41 (1H, septet, J=6.9Hz), 6.75-6.88 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.05 (2H, d, J=8.4Hz).
- 以下の実施例5～49は、実施例1-(2)で用いた3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオン酸を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして反応を行った。

実施例 5

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]プロパンアミド

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 24 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 85 (2H, t, J=7. 3Hz), 3. 03 (3H, s), 3. 18 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 33 (1H, m), 7. 28 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 36 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 59 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 90 (1H, br s), 8. 14 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 88 (1H, s), 10. 30 (1H, s).

実施例 6

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシアセトアミド

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 20 (6H, d, J=6. 8Hz), 3. 17 (3H, s), 4. 40-4. 43 (1H, m), 4. 98 (2H, s), 7. 00-7. 16 (3H, m), 7. 31-7. 42 (1H, m), 8. 05-8. 12 (1H, m), 8. 55 (1H, s), 9. 90 (3H, s), 11. 03 (1H, s).

実施例 7

N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]プロパンアミド

- 1H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1. 24 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 73 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 93 (3H, d), 3. 13 (2H, t, J=7. 3Hz), 4. 47 (1H, m), 6. 97 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 10 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 51 (1H, s), 7. 73 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 63 (1H, s).

実施例 8

(E) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) -2-プロパンアミド

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 13 (6H, d, J=6. 8Hz), 3. 29 (3H, s), 4. 41 (1H, septet, J=6. 8Hz), 5. 44 (2H, s), 6. 98-7. 15 (3H, m), 7. 60-7. 90 (5H, m).

実施例 9

10 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- (4-メトキシフェニル) プロパンアミド

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 20 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 50 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 28 (3H, s), 4. 41 (1H, septet, J=6. 8Hz), 6. 81 (2H, d, J=5. 2Hz), 6. 91-6. 98 (2H, m), 7. 14 (2H, d, J=5. 2Hz), 7. 63 (1H, s), 9. 63 (1H, s).

実施例 10

20 N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3- [3-フルオロ-4-メトキシフェニル] プロパンアミド

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 13 (6H, d, J=6. 4Hz), 3. 28 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 4. 41 (1H, septet, J=6. 4Hz), 6. 69 (1H, d, J=14. 8Hz), 7. 02-7. 21 (3H, m), 7. 45 (1H, d, J=14. 8Hz), 7. 42-7. 61 (3H, m).

実施例 11

4- (2-フルオロ-4-ビリジニル) -N- {2- [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6-イル} ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 27 (6H,

d, J = 6. 4 Hz), 3. 03 (3H, s), 4. 21 (1H, m), 7. 37 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 58 (1H, brd, J = 8. 7 Hz), 7. 65 (1H, brs), 7. 80 (1H, m), 8. 08 (5H, m), 8. 36 (1H, d, J = 5. 3 Hz), 10. 51 (1H, s).

5 実施例 12

4-(4-フルオロ-3-ピリジニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]ベンズアミド

1H-NMR (300 MHz, CD3OD, δ ppm) : 1. 26 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 96 (3H, s), 4. 41 (1H, m), 6. 92 (1H, s), 7. 19 (3H, m), 7. 80 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 06 (2H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 27 (1H, ddd, J = 8. 0, 8. 0, 2. 7 Hz), 8. 53 (1H, d, J = 2. 7 Hz).

実施例 13

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-

-イル]-4-(2-ピリミジニル)ベンズアミド

1H-NMR (400 MHz, CDCl3, δ ppm) : 1. 07 (6H, d, J = 6. 8 Hz), 2. 81 (3H, s), 4. 26-4. 42 (1H, m), 7. 03 (1H, brd, J = 8. 4 Hz), 7. 12 (1H, brd, J = 8. 4 Hz), 7. 20 (1H, dd, J1=J2=4. 8 Hz), 7. 57 (1H, brs), 8. 01 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 48 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 71 (1H, brs), 8. 79 (2H, d, J = 4. 8 Hz).

実施例 14

4-シクロヘキシリ-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]ベンズアミド

1H-NMR (300 MHz, CDCl3, δ ppm) : 0. 98-1. 17 (6H, m), 1. 23-1. 52 (4H, m), 1. 67-1. 95 (6H, m), 2. 42-2. 63 (1H, m), 2. 80 (3H, s), 4. 28-4. 44 (1H, m), 6. 87-7. 04 (1H, m), 7. 03-7. 17 (1

H, m), 7.15-7.32 (2H, m), 7.49-7.62 (1H, m),
7.74-7.88 (2H, m), 8.26-8.43 (1H, m).

実施例15

- N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-4-(6-メトキシ-2-ピリジニル)ベンズアミド
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.08 (6H, d, J=6.4Hz), 2.81 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.36-4.43 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, brd, J=8.0Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, d, J=7.2Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.98 (2H, d, J=8.4Hz), 8.09 (2H, d, J=8.4Hz), 8.56 (1H, brs).

実施例16

- N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-4-モルホリノベンズアミド
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.15 (6H, d, J=6.6Hz), 2.86 (3H, s), 3.18-3.32 (4H, m), 3.68-3.81 (4H, m), 4.44 (1H, septet, J=6.6Hz), 6.95-7.13 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz), 6.95-7.13 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.7Hz), 9.68-9.78 (1H, m), 10.96-11.01 (1H, m).

実施例17

- N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)ベンズアミド
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1.25 (6H, d, J=6.4Hz), 2.95 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.32-4.43 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=9.6Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.93-7.99 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=1.6Hz).

実施例 18

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-4-ピペリジノベンズアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 17 (6H, d, J = 6. 6Hz), 1. 57-1. 78 (6H, m), 2. 88 (3H, s), 3. 26-3. 34 (2H, m), 4. 45 (1H, septet, J = 6. 6Hz), 6. 92 (2H, d, J = 9. 0Hz), 6. 88-7. 05 (1H, m), 7. 19-7. 24 (1H, m), 7. 79 (2H, d, J = 9. 0Hz), 7. 86 (1H, br. s).

10 実施例 19

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-4-[[(2-トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]ベンズアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 27 (6H, d, J = 6. 3Hz), 3. 07 (3H, s), 4. 37 (1H, m), 7. 37 (1H, m), 7. 52-7. 67 (2H, m), 7. 97-8. 19 (5H, m), 8. 47 (1H, d, J = 8. 2Hz), 9. 19 (1H, s), 10. 58 (1H, s).

実施例 20

20 4-(2-フルオロ-4-ピリジル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-ピリジンカルボキサミド
 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 24 (6H, d, J = 6. 6Hz), 2. 85 (2H, t, J = 7. 3Hz), 3. 03 (3H, s), 3. 18 (2H, t, J = 7. 3Hz), 4. 33 (1H, m), 7. 28 (1H, d, J = 8. 7Hz), 7. 36 (1H, d, J = 8. 7Hz), 7. 59 (1H, d, J = 8. 3Hz), 7. 90 (1H, brs), 8. 14 (1H, d, J = 8. 3Hz), 8. 88 (1H, s), 10. 30 (1H, s).

実施例 21

5 - (4-フルオロフェニル) -N- {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -1 H-ベンズイミダゾール-6-イル} -2-ピリジンカルボキサミド
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 26 (6H, d, J=6. 6Hz), 3. 07 (3H, s), 4. 38 (1H, m), 7. 38 (3H, m), 7. 73 (1H, brd, J=8. 8Hz), 7. 89 (2H, dd, J=8. 8, 5. 3Hz), 8. 18 (1H, brs), 8. 21 (1H, brd, J=8. 2Hz), 8. 34 (1H, brd, J=8. 2Hz), 9. 00 (1H, brs), 10. 82 (1H, s).

実施例2 2

10 N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -1 H-ベンズイミダゾール-6-イル} -5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド
¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1. 39 (6H, d, J=6. 6Hz), 3. 12 (3H, s) 4. 22 (1H, septet, J=6. 6Hz) 7. 38 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 56 (1H, dd, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 98 (2H, d, J=8. 3Hz) 8. 13 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 45 (2H, d, J=8. 3Hz).

実施例2 3

20 N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -1 H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド
¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1. 38 (6H, d, J=6. 6Hz), 3. 12 (3H, s), 4. 22 (1H, septet, J=6. 6Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 60 (1H, dd, J=1. 2, 8. 4Hz), 7. 91 (2H, d, J=8. 4Hz), 8. 13 (1H, d, J=1. 2Hz), 8. 38 (2H, d, J=8. 4Hz).

実施例2 4

5 - (4-フルオロフェニル) -N- {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -1 H-ベンズイミダゾール-6-イル} -2-ピラジンカルボキサミド塩酸塩

実施例 1 - (2) で用いた 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピオン酸を 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラジンカルボン酸に代える他は実施例 1 に準じて反応し、次いで得られた生成物を 4 N 塩酸 - 酢酸エチルで処理して表題化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 26 (6 H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3. 06 (3 H, s), 4. 35 (1 H, m), 7. 38 (1 H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7. 43 (2 H, dd, $J=8.9, 8.9\text{ Hz}$), 7. 70 (1 H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8. 15 (1 H, s), 8. 33 (2 H, dd, $J=8.9, 5.6\text{ Hz}$), 9. 31 (1 H, s), 9. 35 (1 H, s), 10. 88 (1 H, s).

実施例 2 5

N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル} - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 15 (6 H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2. 87 (3 H, s), 4. 46 (1 H, septet, $J=6.6\text{ Hz}$), 7. 09 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 30 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 68 - 7. 87 (1 H, m), 8. 02 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8. 23 (2 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9. 63 (1 H, b r. s).

実施例 2 6

3 - (2 - フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 20 (6 H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2. 95 (3 H, s), 4. 55 (1 H, septet, $J=6.6\text{ Hz}$), 7. 08 - 7. 33 (1 H, m), 7. 45 - 7. 58 (1 H, m), 7. 83 (1 H, s), 7. 98 - 8. 10 (1 H, m), 9. 13 (1 H, b r. s).

実施例 27

3 - (3-フルオロフェニル) -N- {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ]
-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5
-カルボキサミド

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 22 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 97 (3H, s), 4. 55 (1H, septet, J=6. 6Hz), 7. 09-7. 33 (4H, m), 7. 41-7. 54 (1H, m), 7. 76-7. 95 (3H, m), 9. 04 (1H, br. s).

実施例 28

10 3 - (4-フルオロフェニル) -N- {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ]
-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5
-カルボキサミド

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 15 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 87 (3H, s), 4. 46 (1H, septet, J=6. 6Hz), 7. 12 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 32 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 38-7. 55 (2H, m), 7. 59-7. 82 (1H, m), 8. 09-8. 30 (2H, m), 11. 00-11. 32 (1H, m).

実施例 29

20 N - {2 - [イソプロピル (メチル) アミノ] -1H-ベンズイミダゾール-6
-イル} -5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3, 4-オキサ
ジアゾール-2-カルボキサミド

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 21 (6H, d, J=6. 0Hz), 2. 97 (3H, s), 4. 54 (1H, septet, J=6. 0Hz), 7. 08-7. 32 (2H, m), 7. 70-7. 89 (1H, m), 7. 80 (2H, d, J=8. 4Hz), 8. 27 (2H, d, J=8. 4Hz), 9. 03 (1H, br. s).

実施例 30

3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) -N- {2 - [イソプロピル (メチル) ア

ミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 1, 2, 4-オキサジアゾ-
ル-5-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 02-1. 23 (6H, m), 2. 80-2. 97 (3H, m), 4. 36-4. 61 (1H, m), 7. 05-7. 18 (1H, m), 7. 23-7. 49 (1H, m), 7. 57-8. 19 (4H, m), 11. 08-11. 27 (1H, m).

実施例31

6-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-ピリジンカルボキサミド

10 1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 08 (6H, d, J=6. 4Hz), 2. 81 (3H, s), 4. 28-4. 46 (1H, m), 6. 98-7. 09 (4H, m), 7. 41 (1H, br s), 7. 58 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 89 (2H, dd, J=8. 4, 5. 6Hz), 8. 21 (1H, br d, J=7. 2Hz), 9. 14 (1H, s), 9. 48 (1H, br s).

実施例32

3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾ-
ル-5-カルボキサミド

20 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 87 (3H, s), 4. 46 (1H, septet, J=6. 6Hz), 7. 12 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 32 (1H, d, J=9. 0Hz), 7. 33-7. 42 (1H, m), 7. 54-7. 78 (3H, m), 8. 12-8. 26 (1H, m), 11. 00-11. 29 (1H, m).

実施例33

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-
-イル]-5-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-
ピラゾール-4-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1. 28-1. 42 (6H, m), 2. 59-2. 68 (3H, m), 3. 04-3. 13 (3H, m), 4. 12-4. 28 (1H, m), 7. 30-7. 46 (2H, m), 7. 70-7. 80 (2H, m), 7. 84-7. 95 (2H, m), 8. 00 (1H, b r. s), 8. 26 (1H, b r. s).

実施例34

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-5-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 17 (6H, d, J=6. 4Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 40-4. 49 (1H, m), 7. 09 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 23 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 46-7. 54 (3H, m), 7. 72 (1H, b r s), 8. 11 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 16 (2H, d, J=7. 2Hz), 8. 36 (1H, d, J=7. 2Hz), 9. 17 (1H, s), 10. 23 (1H, b r s), 11. 18 (1H, b r s).

実施例35

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-テトラゾール-2-カルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 96 (3H, s), 4. 47 (1H, septet, J=6. 6Hz), 7. 06-7. 17 (1H, m), 7. 28-7. 37 (1H, m), 7. 57-7. 88 (1H, m), 8. 12 (2H, d, J=9. 0Hz), 8. 43 (2H, d, J=9. 0Hz), 10. 78-11. 23 (1H, m).

実施例36

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-1-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1. 26 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 96 (3H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 39 (1H, septet, J = 6. 6 Hz), 6. 96-7. 01 (1H, m), 7. 13-7. 27 (2H, m), 7. 69-7. 86 (5H, m).

5 実施例37

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-1-メチル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm) : 1. 26 (6H, d, J = 6. 6 Hz), 2. 85 (3H, s), 4. 21 (3H, s), 4. 40 (1H, septet, J = 6. 6 Hz), 7. 17-7. 25 (2H, m), 7. 38 (1H, s), 7. 68 (1H, s), 7. 70 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 01 (2H, d, J = 8. 4 Hz).

実施例38

15 N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-[2, 2']ビピリジン-5-カルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 17 (6H, d, J = 6. 4 Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 40-4. 49 (1H, m), 7. 09 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 23 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 46-7. 54 (3H, m), 7. 72 (1H, brs), 8. 11 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 16 (2H, d, J = 7. 2 Hz), 8. 36 (1H, d, J = 7. 2 Hz), 9. 17 (1H, s), 10. 23 (1H, brs), 11. 18 (1H, brs).

実施例39

25 N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-5-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 17 (6H, d, J = 6. 4 Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 43-4. 50 (1H, m), 7. 09 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 38 (1H, d, J = 8. 4

H_z) , 7. 57–7. 59 (3H, m) , 8. 24 (2H, d, J=8. 0 H_z) , 8. 29 (1H, s) , 9. 31 (1H, s) , 9. 33 (1H, s) , 10. 47 (1H, b r s) .

実施例40

- 5 6-(2-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-ピリジンカルボキサミド
1H-NMR (400MHz, CD3OD, δ ppm) : 1. 26 (6H, d, J=7. 2Hz) , 2. 95 (3H, s) , 4. 36–4. 42 (1H, m) , 7. 13–7. 33 (4H, m) , 7. 45–7. 51 (1H, m) , 7. 72 (1H, b r d, J=2. 0Hz) , 7. 88–7. 94 (2H, m) , 8. 35 (1H, d d, J=8. 4, 2. 4Hz) , 9. 16 (1H, b r d, J=2. 0Hz) .

実施例41

- 15 6-(3-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-ピリジンカルボキサミド
1H-NMR (400MHz, CD3OD, δ ppm) : 1. 28 (6H, d, J=6. 8Hz) , 2. 97 (3H, s) , 4. 31–4. 47 (1H, m) , 7. 18–7. 32 (3H, m) , 7. 48–7. 53 (1H, m) , 7. 74 (1H, b r d, J=2. 0Hz) , 7. 80–7. 87 (2H, m) , 7. 95 (1H, d, J=7. 6Hz) , 8. 34 (1H, d d, J=8. 4, 2. 0Hz) , 9. 14 (1H, b r d, J=2. 0Hz) .

実施例42

- 25 5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-ピリミジンカルボキサミド
1H-NMR (300MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1. 27 (6H, d, J=6. 6Hz) , 3. 05 (3H, s) , 4. 30 (1H, m) , 7. 38 (1H, d, J=8. 6Hz) , 7. 44 (2H, d d, J=8. 6, 8. 6Hz) , 7. 71 (1H, d, J=8. 6Hz) , 8. 00 (2H, m) , 8. 19 (1H, s) , 9. 35 (2H, s) , 10. 99 (1H, s) .

実施例4 3

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-5-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, m d, J=6. 4Hz), 2. 87 (3H, s), 4. 42-4. 50 (1H, m), 7. 10 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 21 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 50-7. 53 (3H, m), 7. 55 (1H, brs), 8. 47 (2H, d, J=2. 0Hz), 9. 33 (2H, s), 10. 36 (1H, brs), 11. 14 (1H, brs).

10 実施例4 4

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-6-メトキシ-2-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, m d, J=6. 8Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 11 (3H, s), 4. 47 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 28 (3H, m), 7. 68 (2H, m), 7. 79 (1H, s), 7. 80 (1H, d, J= 7. 6Hz), 7. 97 (1H, d, J=7. 6Hz), 10. 04 (1H, s).

20 実施例4 5

6-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-ピリダジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, m d, J=6. 8Hz), 2. 87 (3H, s), 4. 42-4. 50 (1H, m), 7. 09 (1H, brd, J=8. 0Hz), 7. 42-7. 47 (3H, m), 7. 76 (1/2H, brs), 7. 92 (1/2H, brs), 8. 30-8. 34 (3H, m), 8. 48 (1H, d, J=9. 2Hz), 10. 85 (1H, brs), 11. 08 (1/2H, brs), 11. 14 (1/2H, brs).

実施例 4 6

N - {2 - [イソプロピル(メチル)アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 5 - (6-メトキシ-3-ピリジニル) - 2-ピラジンカルボキサミド

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 87 (3H, s), 3. 95 (3H, s), 4. 42-4. 49 (1H, m), 7. 02 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 09 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 82 (1H, brs), 8. 51 (1H, dd, J=8. 0, 2. 4Hz), 9. 07 (1H, s), 9. 28 (1H, s), 9. 33 (1H, s), 10. 44 (1H, brs), 11. 17 (1H, brs).

実施例 4 7

2 - (4-フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル(メチル)アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 5-ピリミジンカルボキサミド

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 16 (6H, d, J=6. 4Hz), 2. 88 (3H, s), 4. 41-4. 48 (1H, m), 7. 10 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 22 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 37-7. 41 (2H, m), 7. 71 (1H, brs), 8. 49-8. 52 (2H, m), 9. 32 (2H, s), 10. 37 (1H, brs), 11. 21 (1H, brs).

実施例 4 8

1 - (4-フルオロフェニル) - N - {2 - [イソプロピル(メチル)アミノ] - 1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 4-ピペリジンカルボキサミド

- 1 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 14 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 65-1. 92 (4H, m), 2. 38-2. 54 (1H, m), 2. 56-2. 74 (2H, m), 2. 85 (3H, s), 3. 58-3. 73 (2H, m), 4. 42 (1H, septet, J=6. 6Hz), 6. 90-7. 16 (6H, m), 7. 53-7. 66 (1H, m), 9. 67 (1H, br. s).

実施例 4 9

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-1-
フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 14 (6H, d, J=6. 6Hz), 1. 64-1. 92 (4H, m), 2. 38-2. 53 (1H, m), 2. 58-2. 79 (2H, m), 2. 84 (3H, s), 3. 69-3. 83 (2H, m), 4. 42 (1H, septet, J=6. 6Hz), 6. 68-6. 79 (1H, m), 7. 10-7. 25 (2H, m), 7. 50-7. 65 (1H, m), 9. 66 (1H, br. s).

以下の実施例50～62は、実施例2-(2)で用いたN-イソプロピルメチルアミンを所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例2と同様にして反応を行った。

実施例 5 0

2-メチル-N-[1-[6-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノイル]アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-3-ピロリジニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0. 98 (6H, d, J=7. 0 Hz), 1. 80-1. 92 (1H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 30-2. 40 (1H, m), 2. 62 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 42-3. 60 (2H, m), 3. 61-3. 70 (1H, m), 4. 30-4. 40 (1H, m), 6. 92-7. 10 (2H, m), 7. 46 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 62 (2H, d, J=8. 0Hz), 8. 04 (1H, s), 9. 70 (1H, s).

25 実施例 5 1

N-[2-[シクロヘキシリ(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 02-1. 18 (1H, m), 1. 28-1. 42 (2H, m), 1. 42-1. 58 (2H,

m), 1. 58-1. 70 (3H, m), 1. 72-1. 86 (2H, m), 2. 62 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 88 (3H, s), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 92-4. 04 (1H, m), 6. 92-7. 10 (2H, m), 7. 48 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 50-7. 60 (5 1H, m), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 9. 70 (1H, s).

実施例 5 2

N-{2-[エチル(シクロヘキシル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1. 10-1. 24 (4H, m), 1. 32-1. 50 (2H, m), 1. 50-1. 70 (3H, m), 1. 72-1. 86 (4H, m), 2. 70 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 44-3. 60 (2H, m), 3. 82-3. 96 (1H, m), 7. 30 (2H, s), 7. 50 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 98 (1H, s), 10. 22 (1H, s).

実施例 5 3

N-{2-[メチル(1-メチル-3-ピロリジニル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

20 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1. 70-1. 84 (1H, m), 2. 10-2. 20 (1H, m), 2. 30 (3H, s), 2. 60 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 70-2. 90 (2H, m), 2. 98 (3H, s), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 78-4. 88 (1H, m), 6. 92-7. 08 (2H, m), 7. 42-7. 72 (5H, m), 9. 70 (1H, s).

実施例 5 4

N-{2-[メチル(1-メチル-4-ピペリジニル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 94-2. 10 (2H, m), 2. 20-2. 34 (2H, m), 2. 70 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 76 (3H, s), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 08 (3H, s), 3. 08-3. 14 (2H, m), 3. 50-3. 60 (2H, m), 4. 32-4. 42 (1H, m), 7. 34 (2H, s), 7. 50 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 98 (1H, s), 10. 22 (1H, s).

実施例5 5

N-{2-[シクロプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0. 66 (2H, s), 0. 84 (2H, s), 2. 54-2. 70 (2H, m), 2. 96-3. 10 (2H, m), 3. 00 (3H, s), 6. 94-7. 10 (2H, m), 7. 50 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 8 (1H, s).

実施例5 6

N-{2-[シクロブチル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 52-1. 70 (2H, m), 2. 02-2. 24 (4H, m), 2. 60 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 96 (3H, s), 3. 00 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 52-4. 70 (1H, m), 6. 90-7. 10 (2H, m), 7. 50 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 0Hz), 9. 60-9. 78 (1H, m).

実施例5 7

N-{2-[シクロペンチル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 60-2. 00 (8H, m), 2. 66 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 98 (3H, s),

3. 10 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 42-4. 58 (1H, m), 6. 92-7. 02 (1H, m), 7. 08-7. 16 (1H, m), 7. 44 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 50-7. 68 (3H, m).

実施例 5 8

- 5 N-[2-[1-(アセチル-3-ピロリジニル)-(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2. 00 (3H, s), 2. 10-2. 24 (2H, m), 2. 62 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 00 (3H, s), 3. 04 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 30-3. 60 (2H, m), 3. 62-3. 80 (2H, m), 4. 72-4. 86 (1H, m), 6. 96-7. 00 (1H, m), 7. 08-7. 16 (1H, m), 7. 40 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 50-7. 62 (3H, m).

実施例 5 9

- 15 N-[2-[メチル(テトラヒドロ-3-フラニル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 87-1. 95 (1H, m), 2. 12-2. 21 (1H, m), 2. 63 (2H, t, J=7. 2Hz), 2. 99 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 25-3. 35 (1H, m), 3. 61 (1H, q, J=5. 8Hz), 3. 70-3. 75 (1H, m), 3. 90-3. 98 (1H, m), 4. 90-4. 98 (1H, m), 6. 92-7. 05 (2H, m), 7. 60-7. 70 (1H, m), 7. 47 (2H, d, J=7. 6Hz), 7. 63 (2H, d, J=7. 6Hz), 9. 25 7. 1 (1H, s).

実施例 6 0

- N-[2-[1-(イソブチリル-3-ピロリジニル)-(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.00 (6H, d, J=6.8Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.2Hz), 2.63-2.75 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 3.5 4.2-3.80 (3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.0Hz), 7.63 (3H, d, J=8.0Hz), 9.74 (1H, s).

実施例6 1

N-[2-[メチル(1-メチル-3-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.98-2.10 (1H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 2.62 (2H, t, J=7.2Hz), 2.77 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.2Hz), 3.26-3.40 (2H, m), 4.98-5.08 (1H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (2H, d, J=8.0Hz), 9.70 (1H, brs).

実施例6 2

N-[2-[メチル(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジニル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400MHz, CD₃OD, δ ppm) : 2.52-2.62 (1H, m), 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=7.2Hz), 3.50-3.58 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0Hz), 7.57 (2H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, brs).

以下の実施例6 3～6 4は、実施例2-(2)で用いたN-イソプロピルメチ

ルアミン、実施例2-(3)で用いた3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオン酸を、それぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例2と同様にして反応を行った。

実施例6 3

- 5 N-[2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 96 (3H, s), 2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00 (3H, s), 3. 20-3. 10 7. 4 (4H, m), 4. 78-4. 98 (1H, m), 7. 12 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 34-7. 46 (3H, m), 7. 82-7. 96 (3H, m), 8. 20 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 30 (1H, d, J=6. 0Hz), 9. 00 (1H, s), 10. 42 (1H, s).

実施例6 4

- 15 N-[2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2. 00 (3H, s), 2. 00-2. 36 (2H, m), 3. 10 (3H, s), 3. 20-3. 20 8. 6 (4H, m), 4. 60-4. 84 (1H, m), 7. 30-7. 50 (3H, m), 7. 74 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 18 (1H, s), 8. 28-8. 38 (2H, m), 9. 30 (1H, s), 9. 36 (1H, s).

以下の実施例6 5~8 7は、実施例1-(1)で用いた2-クロロ-6-ニトロベンズイミダゾールを2-クロロ-1-メチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾールに、N-イソプロピルメチルアミンを所望の化合物に対応する原料にそれぞれ替え、また実施例1-(2)で用いた3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオン酸を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして反応を行った。

実施例6 5

N- {2- [エチル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.14 (3H, t, J=7.2Hz), 2.66 (2H, t, J=7.3Hz), 2.86 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.3Hz), 3.22 (2H, q, J=7.2Hz), 3.52 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H, d, J=8.5Hz), 7.49 (2H, d, J=7.9Hz), 7.64 (2H, d, J=7.9Hz), 7.76 (1H, s).

実施例6 6

10 N- [2- (ジメチルアミノ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 2.87 (6H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.54 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, s), 9.86 (1H, s).

実施例6 7

20 N- {2- [イソプロピル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 1.28 (6H, d, J=6.6Hz), 2.73 (2H, t, J=7.6Hz), 3.02 (2H, t, J=7.6Hz), 3.06 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.14 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.6Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 7.50 (2H, d, J=8.0H), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, s), 10.41 (1H, s).

実施例6 8

N- [1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-

-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.00 (4H, m),
 2.69 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J=7.5Hz),
 3.62 (7H, brs), 6.73 (1H, brd, J=8.6Hz),
 5 7.34 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.9Hz), 7.82 (1H, s),

実施例69

N-[2-[メチル(プロピル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

10 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.59 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J=7.5Hz), 3.53 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.5Hz), 7.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.48 (2H, d, J=8.2Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, s), 9.85 (1H, s).

実施例70

N-[1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アセトアミド

20 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.87 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (3H, m), 7.69 (3H, m), 10.03 (1H, s).

実施例71

N-[1-メチル-2-(1-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

25 1H-NMR (300MHz, CHCl₃, δ ppm) : 1.57-1.87 (6H, m), 2.69 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J=7.5Hz), 3.16-3.22 (4H, m), 3.56 (3H, s), 6.

7.6 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz),
 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, br. s), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (1H, br. s).

実施例7 2

- 5 N-[2-(1-アゼパニル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド
 1H-NMR (300MHz, CHCl₃, δ ppm) : 1.64-1.92 (8H, m), 2.68 (2H, t, J=7.5Hz), 3.12 (2H, t, J=7.5Hz), 3.46-3.58 (4H, m), 3.58 (3H, s), 6.10 6.85 (1H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=7.8Hz), 7.48 (1H, br. s), 7.54 (2H, d, J=7.8Hz), 7.84 (1H, br. s).

実施例7 3

- 15 N-(2-{3-[アセチル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド
 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.01 (5H, m), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 2.78 (6/5H, s), 2.93 (9/5H, s), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.55 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.62 (2/5H, m), 5.14 (3/5H, m), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (2H, d, J=8.2Hz), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.72 (1H, br s), 9.84 (1H, s).

実施例7 4

- 25 N-(2-{3-[イソブチリル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド
 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1.02 (6H, d, J=4.0Hz), 2.10 (3H, m), 2.66 (2H, t, J=7.

5 Hz), 2. 79 (1. 2H, s), 2. 85 (1H, m), 2. 98 (1. 8H, s), 3. 01 (2H, t, J=7. 5 Hz), 3. 59 (3H, s), 3. 54 (4H, m), 4. 78 (2/5H, m), 5. 15 (3/5H, m), 7. 00 (1H, br d, J=8. 5 Hz), 7. 18 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 49 (2H, d, J=8. 2 Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 2 Hz), 7. 71 (1H, br s), 9. 83 (1H, s).

実施例 75

N-(2-[3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド塩酸塩

10 実施例 2 に準じて反応を行い、得られた生成物を 4N 塩酸-酢酸エチルで処理し、表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2. 20 (2H, m), 2. 72 (2H, t, J=7. 5 Hz), 2. 82 (3H, s), 3. 00 (5H, m), 3. 79 (3H, s), 3. 86 (4H, m), 4. 55 (1 H, m), 7. 33 (1H, br d, J=8. 6 Hz), 7. 38 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 50 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 64 (2H, d, J=8. 1 Hz), 8. 00 (1H, br s), 10. 40 (1H, br s).

20 実施例 76

N-(2-[シクロヘキシリ(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 04-1. 69 (6H, m), 1. 69-1. 80 (4H, m), 2. 66 (2H, t, J=7. 5 Hz), 2. 76 (3H, s), 3. 01 (2H, t, J=7. 5 Hz), 3. 51 (3H, s), 7. 03 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 40 (2 H, d, J=8. 4 Hz), 7. 49 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 64 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 74 (1H, s), 9. 85 (1H, s).

実施例 7 7

N - [1 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル] - 3 - (4 - プロモフェニル) プロパンアミド

1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 89 (4H, m), 2. 59 (2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 89 (2H, t, J=7. 6 Hz), 3. 52 (4H, m), 3. 58 (3H, s), 7. 00 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 22 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 46 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 66 (1H, s), 9. 78 (1H, s).

10 実施例 7 8

N - [1 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラジンカルボキサミド

1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 90 (4H, m), 3. 57 (4H, m), 3. 65 (3H, s), 7. 22 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 44 (3H, m), 7. 94 (1H, d, J=1. 8 Hz), 8. 33 (2H, m), 9. 32 (1H, d, J=1. 5 Hz), 9. 34 (1H, d, 1. 5 Hz), 10. 56 (1H, s).

実施例 7 9

N - [1 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル] - 2 - (4 - クロロフェノキシ) アセトアミド

1 H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 89 (4H, m), 3. 53 (4H, m), 3. 59 (3H, s), 4. 69 (2H, s), 7. 03 (2H, d, J=9. 0), 7. 12 (2H, m), 7. 36 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 67 (1H, s), 9. 96 (1H, s).

25 実施例 8 0

N - {2 - [2 - メチル - 1 - ピロジニル] - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミド

1 H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 23 (3H, d,

J = 5. 6 Hz), 1. 58 – 1. 68 (1H, m), 1. 95 – 2. 04 (1H, m), 2. 15 – 2. 24 (1H, m), 2. 68 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 13 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 35 – 3. 39 (1H, m), 3. 48 (3/5H, s), 3. 58 (12/5H, s), 3. 73 – 3. 79 (1H, m), 4. 19 – 4. 28 (1H, m), 6. 70 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 34 – 7. 37 (3H, m), 7. 53 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 5. 6 Hz).

実施例 8 1

N-[1-メチル-2-(1-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2. 44 (2H, d t, J₁=J₂=7. 6 Hz), 2. 68 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 13 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 3. 48 (3/2H, s), 3. 51 (3/2H, s), 4. 24 (4H, t, J = 7. 6 Hz), 6. 69 (1H, dd, J = 8. 0, 1. 6 Hz), 7. 18 (1H, br s), 7. 34 (3H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 53 (2H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 78 (1H, d, J = 1. 6 Hz).

実施例 8 2

N-[2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 93 – 2. 39 (5H, m), 2. 71 (2H, t, J = 8. 4 Hz), 2. 80 – 2. 91 (3H, m), 3. 15 (2H, t, J = 8. 4 Hz), 3. 27 – 4. 32 (8H, m), 6. 72 – 6. 87 (1H, m), 7. 25 – 7. 38 (1H, m), 7. 37 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 40 – 7. 52 (1H, m), 7. 57 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 94 (1H, br. s).

実施例 8 3

N-[2-[1-イソブチリル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1-メ

チル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル} -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1.00-1.16 (6H, m), 1.90-2.39 (2H, m), 2.46-2.76 (3H, m), 2.79-2.92 (3H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.33-4.18 (8H, m), 6.74-6.84 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.53 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, br. s).

実施例84

10 N-(2-{3-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセトアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.08 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.51-3.71 (4H, m), 3.61 (3H, s), 4.48 (1H, m), 4.81 (2H, s), 7.17 (4H, m), 7.70 (3H, m), 10.06 (1H, s).

実施例85

20 N-(2-{3-[アセチル(メチル)アミノ]-1-ピロリジニル}-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセトアミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 2.05 (5H, m), 2.79 (1.2H, s), 2.93 (1.8H, s), 3.56 (4H, m), 3.61 (3H, s), 4.62 (0.4H, m), 4.81 (2H, s), 5.12 (0.6H, m), 7.16 (4H, m), 7.70 (3H, m), 10.06 (1H, s).

実施例86

N-{2-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピロジニル]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 70-1. 88 (1H, m), 2. 03-2. 14 (1H, m), 2. 43-2. 61 (1H, m), 2. 70 (2H, t, J=7. 5Hz), 3. 12 (2H, t, J=7. 5Hz), 3. 49 (3H, s), 3. 45-3. 78 (6H, m), 6. 72-6. 82 (1H, m), 7. 23-7. 65 (6H, m), 7. 68 (1H, b r. s).

実施例 8 7

5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-ピリミジンカルボキサミド

10 キサミド

1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 1. 18 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 76 (3H, s), 3. 57 (3H, s), 3. 82 (1H, m), 7. 33 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 41-7. 49 (2H, m), 7. 45 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 00 (3H, m), 9. 34 (2H, s), 10. 69 (1H, s).

以下の実施例88～89は、実施例3-(3)で用いた4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩を所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例3と同様にして反応を行った。

実施例 8 8

20 1-(4-フルオロフェニル)-N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-4-ピペラジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 17 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 88 (3H, s), 3. 12 (4H, b r. t, J=4. 8Hz), 3. 67 (4H, b r. t, J=4. 8Hz), 4. 41 (1H, s e p t e t, J=6. 6Hz), 6. 80-7. 02 (5H, m), 7. 04-7. 14 (1H, m), 7. 21-7. 44 (1H, m).

実施例 8 9

N-[2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-1-
フェニル-4-ピペラジンカルボキサミド

1H-NMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm) : 1. 14 (6H, d, J=6. 6Hz), 2. 83 (3H, s), 3. 21 (4H, br. t, J=4. 8Hz), 3. 68 (4H, br. t, J=4. 8Hz), 4. 38 (1H, septet, J=6. 6Hz), 6. 77-7. 01 (5H, m), 7. 03-5 7. 12 (1H, m), 7. 20-7. 43 (1H, m).

試験例

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

10 薬理試験例 1 (MCH結合阻害試験)

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列 [フェブス・レターズ (F E B S Letters)、398巻、253頁 (1996年)、ビオキミカ・エト・ビオフィジカ・アクタ (Biochimica et Biophysica Acta)、1401巻、216頁 (1998年)] を、プラスミドベクターp 15 EF/mic/cyto (インビトロジェン社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬 (ライフ・テクノロジー社製) を用いて宿主細胞CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50 pMの [¹²⁵I] MCH (NEN社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10mM 塩化マグネシウム、2mM エチレンジアミン四酢酸、0. 01% バシリラシン及び0. 2% ウシ血清アルブミンを含む50mM Tris 緩衝液、pH 7. 4) 中で25℃、1時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/C (ワットマン社製) にて濾過した。グラスフィルターを10mM 塩化マグネシウム、2mM エチレンジアミン四酢酸及び0. 04% Tween-20を含む50mM Tris 緩衝液、pH 7. 4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1 μM ヒトMCH存在下で測定し、特異的 [¹²⁵I] MCH結合に対する被検化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀値) を求めた。その結果を表1に示す。

表1. MCH結合に対する50%阻害濃度

被試験化合物	I C ₅₀ (nM)
実施例 1	5. 8
実施例 17	6. 2
実施例 24	3. 3
実施例 34	8. 8

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤として作用する。

5 薬理試験例2 (MCHにより誘発される摂食行動に対する拮抗試験)

ケタミン・キシラジン麻酔下 (74および11mg/kg腹腔内単回投与)、雄性SDラット(9-12週令)の第3脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ(26ゲージ)を挿入、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方2.2mm、正中線上、頭蓋表面より深さ8mmとした。2週間の回復期間をおいた後、ラットに高脂肪食を約4時間与えて飽食させた。その後、マイクロシリンジに接続した内針(33ゲージ)をガイドカニューレに挿入し、メラニン凝集ホルモン(MCH、5μg/1μL/head、人工脳脊髄液に溶解)を第3脳室内に投与した。実施例24の化合物(10又は30mg/kg)を、MCH投与の1時間前に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与した。引き続きラットに高脂肪食を与え、MCH投与後2時間の摂餌量を測定した。

図1は、高脂肪食で飽食させたラットに本発明の化合物を経口投与し、その1時間後にMCHを脳室内投与した後、2時間のラットの摂餌量を示した図である。即ち、1)実施例24の化合物を投与しない場合、2)実施例24の化合物を10mg/kg投与した場合、3)実施例24の化合物を30mg/kg投与した場合、の各々について、2時間あたりのラットの摂食量(g)を示す。

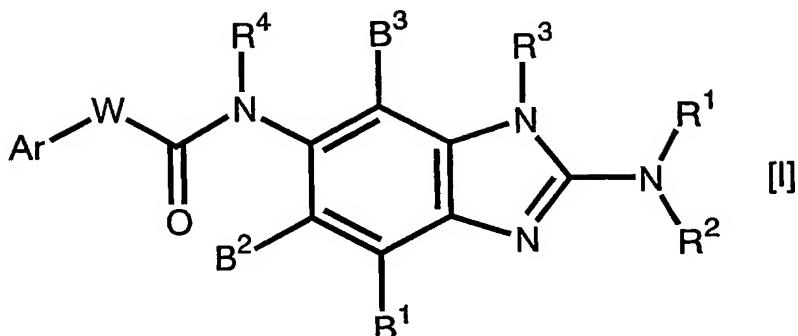
図1に示すとおり、本発明の化合物は、第3脳室内に投与したMCHによる摂食量の増加を用量依存的かつ有意に抑制した。尚、MCH及び本発明の化合物の代わりに人工脳脊髄液(ACSF)のみ投与した場合を対照(リファレンス)とした。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、MCH-1 R拮抗作用を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎、肝硬変等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、
5 電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中核及び末梢神経系疾患、例えば不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患、その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防剤又は治療剤として、特に肥満症の予防薬又は治療薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 [I]



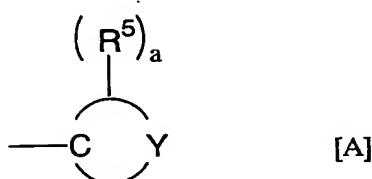
[式中、B¹、B²及びB³は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、

5 低級アルキル基又は低級アルキルオキシ基を表す；

R¹及びR²は、同一又は異なって、

1) 水素原子、

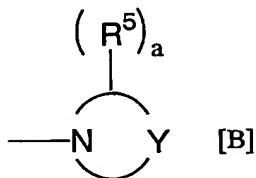
2) 式 [A]



10 (式中、R⁵は、グループαからなる群から選択される置換基を表すか、2つの
R⁵が一緒になってオキソ基を形成する。Yは、-CH₂-、-NR⁶-又は-O-
を表す。R⁶は、水素原子、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、
低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルス
ルホニル基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基及びジ低級アル
15 キルカルバモイル基からなる群から選択される置換基を表す。aは、0~4の整
数を表す。) で表される3~10員の脂肪族環式基、

3) グループαからなる群から選択される置換基若しくは式 [A] で表さ
れる3~10員の脂肪族環式基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、又
は

R^1 及び R^2 が一緒になってそれらが結合する窒素原子とともに式 [B]



(式中、 R^5 、Y及びaは、前記に同じである。)で表される3～10員の脂肪族含窒素複素環基を形成し、

5 但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子となることはなく、

R^3 は、水素原子又はグループ α からなる群から選択される置換基を有してもよい低級アルキル基を表し、

R^4 は、水素原子又は低級アルキル基を表し、

Wは、2価の基であって、

10 1) 結合手、

2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、

3) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族炭素環基、又は

4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基若しくはアルケニレン基を表し；

15 Arは、グループ β からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基を有してもよい、1又は2環性の芳香族炭素環基若しくは芳香族複素環基を表す；

[グループ α]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル)アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル)低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル)アミノ基、(低級アルキルカルボニル)低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、

(モノ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(モノ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基及び(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基。

[グループβ]

10 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキル基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、(低級アルキルオキシカルボニル) アミノ基、(低級アルキルオキシカルボニル) 低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、(低級アルキルカルボニル) アミノ基、(低級アルキルカルボニル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) アミノ基、(ジ低級アルキルスルファモイル) 低級アルキルアミノ基、及びグループγからなる群から選択される置換基を有していてもよい5又は6員の脂肪族炭素環基若しくは複素環基。

[グループγ]

25 低級アルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニル基及び低級アルキルオキシカルボニル基。] で表されるベンズイミダゾール誘導体又はその薬学上許容される塩を有効成分とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

2. R¹が、メチル基である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホル

モン受容体拮抗剤。

3. R^2 が、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、N-メチルピロリジン-3-イル基、N-アセチルピロリジン-3-イル基、N-メチルピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基及び1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基からなる群から選択される基である請求の範囲第2項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

4. B^1 、 B^2 及び B^3 が、いずれも水素原子である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

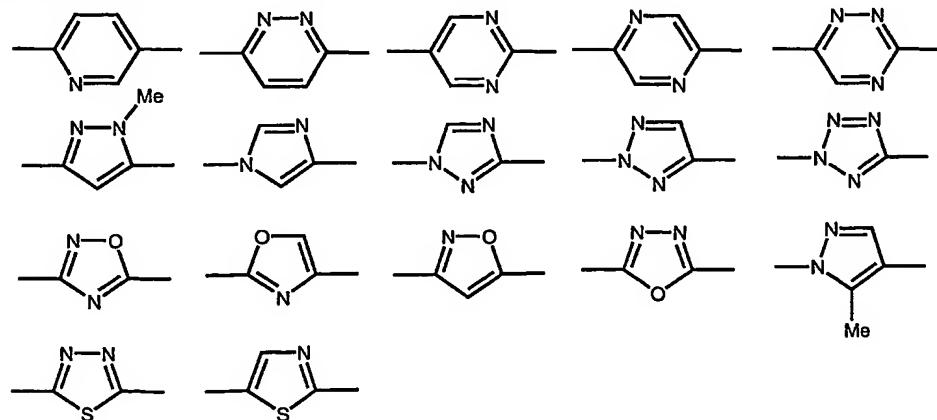
10 5. R^3 が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

6. R^4 が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

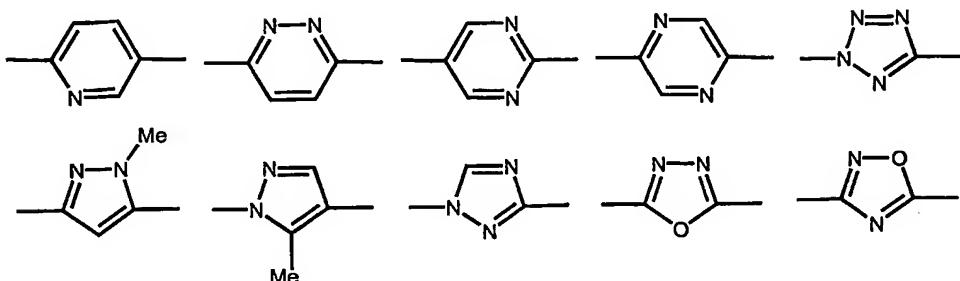
7. W が、1又は2環性の3~8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、15又は2環性の3~8員の脂肪族炭素環基、及び主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2~4のアルキレン基からなる群から選択されるものである請求の範囲第1項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

8. W が、1又は2環性の3~8員の芳香族含窒素複素環基である請求の範囲第7項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

20 9. W が、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の範囲第8項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。



10. Wが、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の範囲第8項に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

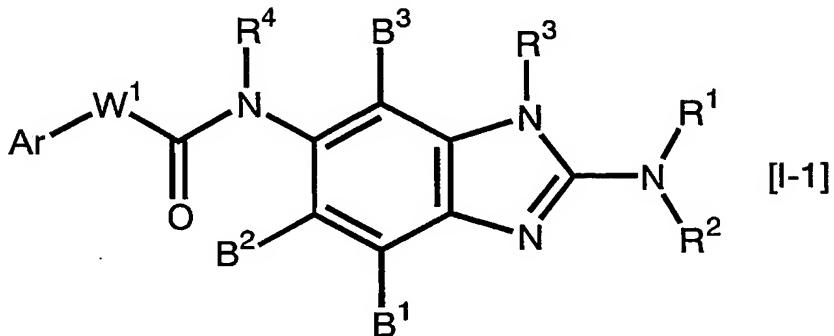


11. Arが、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-(ピペリジン-1-イル)フェニル基、4-(モルホリン-1-イル)フェニル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、(2-トリフルオロメチル)-5-ピリジニル基、(3-トリフルオロメチル)-6-ピリジニル基、2-ピラジニル基及び3-ピリダジニル基からなる群から選択される基である請求の範囲第1に記載のメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

12. 請求の範囲第1項に記載の剤を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覺異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防剤又は治療剤。

13. 肥満症の予防剤又は治療剤である請求の範囲第12項に記載の予防剤又は治療剤。

14. 一般式 [I-1]



5 [式中、W¹は、2価の基であって、

- 1) 結合手、
- 2) 1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、
- 3) 1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、又は、
- 4) 主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4の

10 アルキレン基若しくはアルケニレン基を表し、

B¹、B²、B³、R¹、R²、R³、R⁴及びArは、請求の範囲第1項に記載のものと同義である。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

15. R¹がメチル基である請求の範囲第14項に記載の化合物。

16. R²が、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、N-メチルピロリジン-3-イル基、N-アセチルピロリジン-3-イル基、N-メチルピペリジン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、1-メタンスルホニルピロリジン-3-イル基及び1-(イソプロピルカルボニル)ピロリジン-3-イル基からなる群から選択される基である請求の範囲第15項に記載の化合物。

20 17. B¹、B²及びB³が、いずれも水素原子である請求の範囲第14項に記載の化合物。

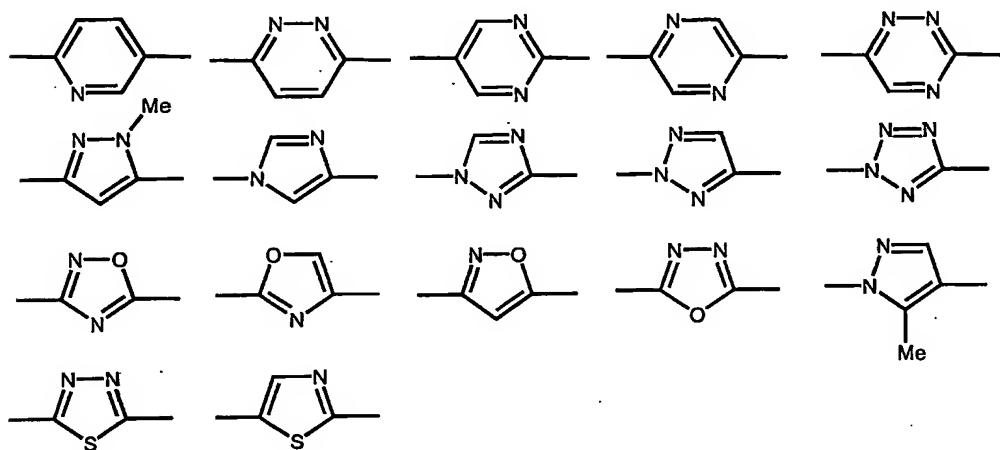
18. R³が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第14項に記載の化合物。

19. R^4 が、水素原子又はメチル基である請求の範囲第14項に記載の化合物。

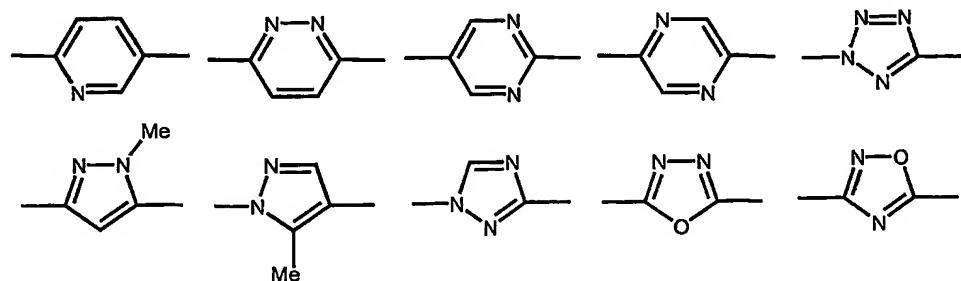
20. W^1 が、1又は2環性の3～8員の芳香族若しくは脂肪族複素環基、1又は2環性の3～8員の脂肪族炭素環基、及び主鎖中の炭素原子が酸素原子に置換されていてもよい炭素数2～4のアルキレン基からなる群から選択されるものである請求の範囲第14項に記載の化合物。

21. W^1 が、1又は2環性の3～8員の芳香族含窒素複素環基である請求の範囲第20項に記載の化合物。

22. W^1 が、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の範囲第21項に記載の化合物。



23. W^1 が、下記の群からなる置換基から選択されるものである請求の範囲第21項に記載の化合物。



24. A_T が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-ト

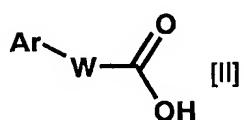
- リフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-フルオロー-4-メトキシフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-(ピペリジン-1-イル)フェニル基、4-(モルホリン-1-イル)フェニル基、2-フルオロピリジン-5-イル基、3-フルオロピリジン-6-イル基、2-メトキシピリジン-5-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、2-ピリミジニル基、2-ピリジニル基、(2-トリフルオロメチル)-5-ピリジニル基、(3-トリフルオロメチル)-6-ピリジニル基、2-ピラジニル基及び3-ピリダジニル基からなる群から選択される基である請求の範囲第14項に記載の化合物。
25. 一般式 [I-1] で表される化合物が、
- ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピリジンカルボキサミド、
 - ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピラジンカルボキサミド、
 - ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-N-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、
 - ・ 3-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
 - ・ 6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド、
 - ・ N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジンカルボキサミド、
 - ・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-フェニル-2-ピラジンカルボキサミド、
 - ・ N-{2-[1-アセチル-3-ピロリジニル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジンカルボキサミド、
 - ・ 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン

- ズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキサミド、
・ 6-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
ズイミダゾール-6-イル}-3-ピリダジンカルボキサミド、
・ 2-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベン
5 ズイミダゾール-6-イル}-5-ピリミジンカルボキサミド、
・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-オキ
サジアゾール-5-カルボキサミド、
・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
10 6-イル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 4-トリ
アゾール-3-カルボキサミド、
・ N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-カルボキサミド、
15 • N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-5-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-
ピラゾール-4-カルボキサミド、
• N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-テトラゾー
20 ル-2-カルボキサミド、
• 6-(3-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-
1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-ピリジンカルボキサミド、
• N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-5-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド、
25 • 5-(4-フルオロフェニル)-N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-
1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-2-ピリミジンカルボキ
サミド、又は
• N-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]-1H-ベンズイミダゾール-
6-イル}-5-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドである請求の範囲第1

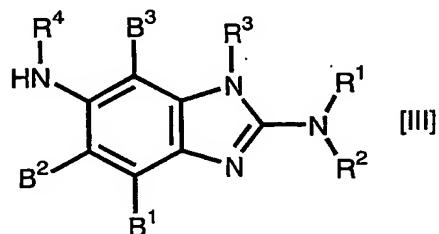
4項に記載の化合物。

26. 請求の範囲第14項に記載の化合物及び医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

27. 一般式 [I] で表される化合物の製造方法であつて、一般式 [II]

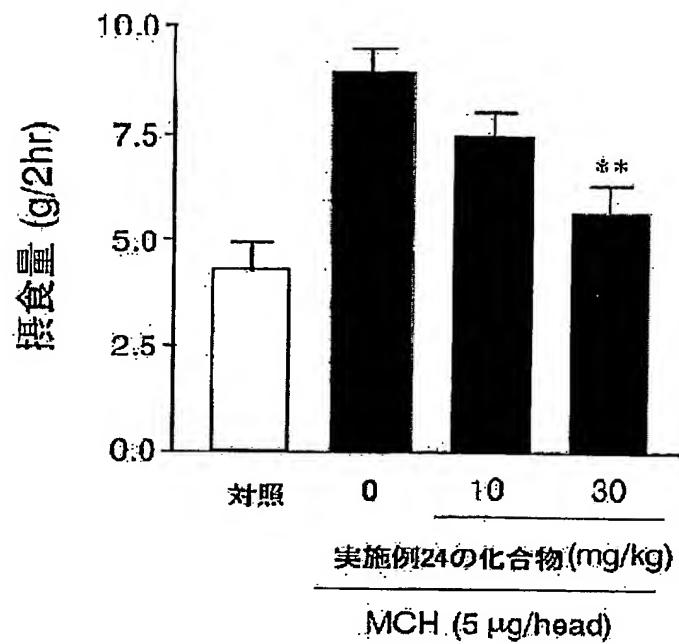


[式中、Ar及びWは、請求の範囲第1項に記載のものと同義である。] で表される化合物と一般式 [III]



10 [式中、B¹、B²、B³、R¹、R²、R³及びR⁴は、請求の範囲第1項に記載のものと同義である。] で表される化合物とを縮合する工程、を包含する方法。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLus (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03/15769 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH.), 27 February, 2003 (27.02.03), Beispiel 17 & DE 10139416 A1	1-27
P, A	WO 03/45313 A2 (MERCK & CO. INC.), 05 June, 2003 (05.06.03), Example 269 (Family: none)	1-27
A	WO 93/03714 A2 (JOHN CO.), 04 March, 1993 (04.03.93), Table 2, Compound Name 7 & AU 9224075 B & JP 6-510760 A & AU 9530615 B & EP 600973 A1 & AU 9530614 B & AU 664710 B	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 04 September, 2003 (04.09.03)	Date of mailing of the international search report 16 September, 2003 (16.09.03)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/09610

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/28835 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 11 April, 2002 (11.04.02), Example 266 & AU 2001/92315 B & EP 1326835 A1	1-27
A	JP 2001-139574 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 May, 2001 (22.05.01), Example 5 (Family: none)	1-27
P,A	EP 1256578 A1 (PFIZER PROD. INC.), 13 November, 2002 (13.11.02), Claim 11 & CA 2385692 A & JP 2002-338556 A & US 2003/78252 A	1-27
P,A	US 2002/107195 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 08 August, 2002 (08.08.02), Examples 13, 19, 20, 21 (Family: none)	1-27
P,A	JP 2003-064056 A (SANKYO CO., LTD.), 05 March, 2003 (05.03.03), Example 45 (Family: none)	1-27
P,A	WO 02/60374 A2 (INSIGHT STRATEGY & MARKETING LTD.), 08 August, 2002 (08.08.02), Appendix A, Compound 7 (Family: none)	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09610

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506,
A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00,
A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04,
A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, P61P15/00,
P61P15/06, P61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00,
A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22,
A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36,
A61P35/00, A61P43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506,
A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00,
A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04,
A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, P61P15/00,
P61P15/06, P61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00,
A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22,
A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36,
A61P35/00, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I.P.C.))

Int.Cl' C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(I.P.C.))

Int.Cl' C07D235/30, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D413/12, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/4245, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPplus(STN), REGISTRY(STN), CAOLD(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	WO 03/15769 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 2003.02.27 Beispiel 17 & DE 10139416 A1	1-27
P A	WO 03/45313 A2 (MERCK & CO. INC.) 2003.06.05 Ex. 269 (ファミ リーなし)	1-27
A	WO 93/03714 A2 (JOHN COMPANY) 1993.03.04 TABLE2, COMPOUND N AME 7. & AU 9224075 B & EP 600973 A1 & JP 6-510760 A & AU 95 30614 B & AU 9530615 B & AU 664710 B	1-27

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 04.09.03	国際調査報告の発送日 16.09.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 大久保元浩 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO 02/28835 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2002.04.1 1 Example 266 & AU 2001/92315 B & EP 1326835 A1	1-27
A	JP 2001-139574 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2001.0 5.22 実施例5 (ファミリーなし)	1-27
PA	EP 1256578 A1 (PFIZER PROD. INC.) 2002.11.13 Claim 11 & CA 2385692 A & JP 2002-338556 A & US 2003/78252 A	1-27
PA	US 2002/107195 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2002.08. 08 Example 13, 19, 20, 21 (ファミリーなし)	1-27
PA	JP 2003-064056 A (SANKYO CO., LTD) 2003.03.05 実施例4.5 (ファミリーなし)	1-27
PA	WO 02/60374 A2 (INSIGHT STRATEGY & MARKETING LTD) 2002.08.0 8 APPENDIX A, Compound 7 (ファミリーなし)	1-27

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） 続き
A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/00,
A61P15/06, A61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25
/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, A
61P35/00, A61P43/00

調査を行った分野 続き
A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/00,
A61P15/06, A61P15/08, A61P17/00, A61P19/06, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25
/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/30, A61P25/32, A61P25/36, A
61P35/00, A61P43/00